

## (12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2004年9月30日 (30.09.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/082679 A1(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: A61K 31/4188, 47/38, 47/34,  
47/32, 47/36, 47/12, 47/14, A61P 35/00LTD.) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町  
四丁目 1 番 1 号 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/003488

(72) 発明者; および

(22) 国際出願日: 2004年3月16日 (16.03.2004)

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 柳井 薫雄 (YANAI,  
Shigeo) [JP/JP]; 〒6700943 兵庫県姫路市市之郷町 2 丁  
目 26 Hyogo (JP). 山本 一路 (YAMAMOTO, Kazu-  
michi) [JP/JP]; 〒6040911 京都府京都市中京区河原  
町通二条上る清水町 341-11-1109 Kyoto  
(JP).

(25) 国際出願の言語: 日本語

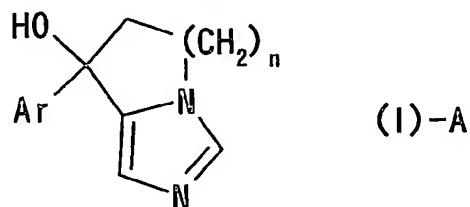
(74) 代理人: 高橋 秀一, 外 (TAKAHASHI, Shuichi et al.);  
〒5320024 大阪府大阪市淀川区十三本町 2 丁目 17 番  
85 号 武田薬品工業株式会社大阪工場内 Osaka (JP).

(26) 国際公開の言語: 日本語

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が  
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,  
(統一有)(30) 優先権データ:  
特願2003-072855 2003年3月17日 (17.03.2003) JP

(54) Title: RELEASE CONTROL COMPOSITIONS

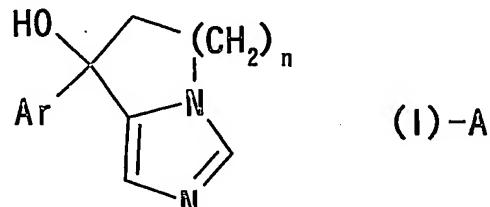
(54) 発明の名称: 放出制御組成物



(57) Abstract: A release control composition for oral administration which comprises: a physiologically active substance which is a compound represented by the formula (I)-A (wherein n is an integer of 1 to 3; and Ar represents an optionally substituted aromatic ring) or a salt of the compound; and a hydrophilic polymer. Also provided is a release control composition for oral administration comprising cores containing the physiologically active substance and a coating layer which comprises a polymer and with which each core is coated.

(57) 要約:

式:



(式中、n は 1 ないし 3 の整数を示し、Ar は置換基を有していてよい芳香環を示す。) で表される化合物もしくはその塩である生理活性物質と、親水性高分子とを含有する経口投与用放出制御組成物、または該生理活性物質を含有する核を、高分子を含有する被覆層で被覆してなる経口投与用放出制御組成物を提供する。



BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**添付公開書類:**

- **国際調査報告書**
- **請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受領の際には再公開される。**

**2文字コード及び他の略語について**は、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイド」を参照。

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY,

明細書  
放出制御組成物

技術分野

5 本発明は放出制御組成物に関する。より詳細には、本発明は、酸性条件下で高い水溶解性を示すステロイド  $C_{17,20}$  リアーゼ阻害物質と親水性高分子とを含有する経口投与用放出制御組成物、あるいは該ステロイド  $C_{17,20}$  リアーゼ阻害物質を含有する核を、高分子を含有する被覆層で被覆してなる経口投与用放出制御組成物に関する。

10

従来技術

錠剤、カプセル剤、顆粒剤などの経口投与製剤は、服用が容易であり、注射剤等と比較して安全であることから、医療現場で最も高頻度に使用される投与剤形である。近年、患者の QOL (Quality Of Life) 向上や省力的かつ経済的な医療の 15 提供を目的として、1 日 1~2 回の投与で薬効が長時間持続する経口投与製剤が開発されている。

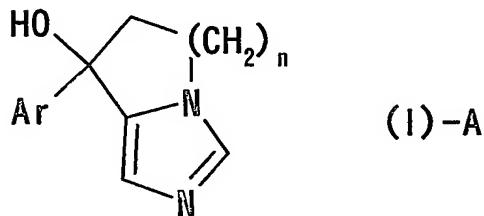
酸性条件下で水溶解性の高い薬物は、通常の速放性製剤では胃内で速やかに溶出して吸収されるため、有効血中濃度の持続時間が短く、また、投与後初期の血中薬物濃度の急な立ち上がりのために毒性を発現するなどの問題がある。したが 20 って、特に胃内での徐放性もしくは非放出性が付与された放出制御製剤の開発が強く望まれる。しかしながら、薬物によっては、インビボにおいて、インビトロでの溶出試験から期待されるような血中薬物動態が示さない場合も多く、未だ有効な経口投与用放出制御製剤が得られていない薬物も多数存在するのが現状である。

25 本発明の目的は、酸性条件下で高い水溶解性を示すステロイド  $C_{17,20}$  リアーゼ阻害物質を生理活性物質として含有し、該生理活性物質の有効血中濃度の持続性が顕著に改善された経口投与用放出制御組成物を提供することである。

本発明者らは、上記の目的を達成すべく鋭意検討を重ねた結果、生理活性物質（例えば、ステロイド C<sub>17,20</sub> リアーゼ阻害物質等）を親水性高分子からなるマトリックス基剤中に包含させるか、該生理活性物質を含有する核を、高分子を含有する被覆層でコーティングすることにより、速放性製剤に比べて最高血中濃度が  
5 顕著に低下し、その後の長時間にわたる持続的な薬物放出が実現され得ることを見出した。さらに、ステロイド C<sub>17,20</sub> リアーゼ阻害物質を含有する核を、pH 依存型水溶解性を示す高分子を含有する被覆層でコーティングした顆粒剤により、有効血中濃度の持続性を改善することに成功した。本発明者らは、これらの知見に基づいてさらに研究を重ねた結果、本発明を完成するに至った。

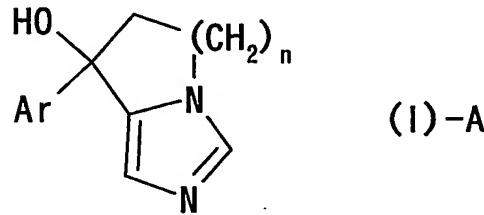
10 すなわち、本発明は、

〔1〕式：



（式中、n は 1 ないし 3 の整数、Ar は置換基を有していてもよい芳香環を示す。）で表される化合物もしくはその塩である生理活性物質と、親水性高分子とを含有する経口投与用放出制御組成物；

〔2〕式：



（式中、n は 1 ないし 3 の整数、Ar は置換基を有していてもよい芳香環を示す。）で表される化合物もしくはその塩である生理活性物質を含有する核を、高分子を含有する被覆層で被覆してなる経口投与用放出制御組成物；

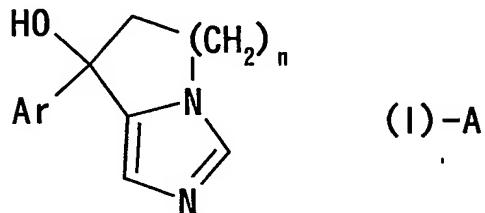
〔3〕日本薬局方崩壊試験の第 1 液に対する生理活性物質の溶解度（37°C）が約 0.1 mg/mL 以上である、前記〔1〕または〔2〕記載の放出制御組成物；  
〔4〕以下の溶出特性を有することを特徴とする前記〔1〕記載の放出制御組成

物：

1) 日本薬局方崩壊試験の第1液 900 mL を用いた日本薬局方溶出試験法第2法 (パドル法、パドルの回転数 50 rpm、37°C) において、試験開始 15 分後における放出制御組成物からの生理活性物質の溶出率が 40% 未満である、および

5 2) 日本薬局方崩壊試験の第2液 900 mL を用いた日本薬局方溶出試験法第2法 (パドル法、パドルの回転数 50 rpm、37°C) において、試験開始 24 時間後における放出制御組成物からの生理活性物質の溶出率が 40% 以上である；

〔5〕 (1)式：



10 (式中、nは1ないし3の整数、Arは置換基を有していてもよい芳香環を示す。) で表される化合物もしくはその塩である生理活性物質、(2)ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ポリエチレンオキシド、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよび低置換度ヒドロキシプロピルセルロースから選ばれる親水性高分子および(3)ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、軽質無水ケイ酸、コロイドシリカ、合成ケイ酸アルミニウムおよびメタケイ酸アルミニ酸マグネシウムから選ばれる滑沢剤を含有する経口投与用放出制御組成物；

15

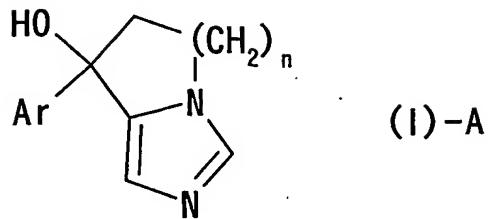
〔6〕 以下の溶出特性を有することを特徴とする前記〔2〕記載の放出制御組成物：

20 1) 日本薬局方崩壊試験の第1液 900 mL を用いた日本薬局方溶出試験法第2法 (パドル法、パドルの回転数 50 rpm、37°C) において、試験開始 15 分後における放出制御組成物からの生理活性物質の溶出率が 10% 未満である、および

2) 日本薬局方崩壊試験の第2液 900 mL を用いた日本薬局方溶出試験法第2法 (パドル法、パドルの回転数 50 rpm、37°C) において、試験開始 24 時間後における放出制御組成物からの生理活性物質の溶出率が 40% 以上である；

25

〔7〕 (A) (1)式：



(式中、nは1ないし3の整数、Arは置換基を有していてもよい芳香環を示す。)

で表される化合物もしくはその塩である生理活性物質および(2)ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ポリエチレンオキシド、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよび低置換度ヒドロキシプロピルセルロースから選ばれる親水性高分子を含有する核を、

5 (B) (1)セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネットおよびメタクリル酸コポリマーから選ばれる腸溶コーティング剤、(2)ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、軽質無水ケイ酸、コロイドシリカ、合成ケイ酸アルミニウムおよびメタケイ酸アルミン酸マグネシウムから選ばれる滑沢剤および(3)クエン酸アセチルトリプチル、クエン酸アセチルトリエチル、ヒマシ油、ジアセチル化モノグリセリド、セバシン酸ジブチル、フタル酸ジエチル、グリセリン、モノ及びジアセチル化モノグリセリド、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、トリアセチンおよびクエン酸トリエチルから選ばれる可塑剤を含有する被覆層で被覆してなる経口投与用放出制御組成物；

〔8〕被覆層の非存在下における生理活性物質の放出性が速放性である、前記〔2〕記載の放出制御組成物；

〔9〕核が親水性高分子をさらに含んでなる放出制御性マトリックスである、前記〔2〕記載の放出制御組成物；

〔10〕親水性高分子の含有量が約3重量%～約95重量%である、前記〔1〕または〔9〕記載の放出制御組成物；

〔11〕被覆層中の高分子がpH依存型または溶解遅延型の水溶解性を示す、前記〔2〕記載の放出制御組成物；

25 〔12〕被覆層中の高分子が水不溶性または水難溶性である、前記〔2〕記載の放出制御組成物；

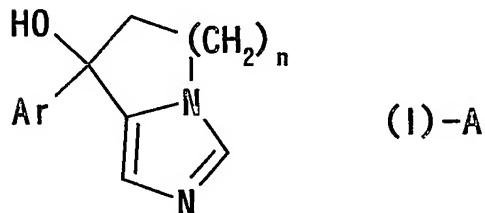
〔13〕前記〔1〕または〔2〕記載の放出制御組成物を、該放出制御組成物に含有される生理活性物質と同一もしくは異なる生理活性物質を含有し、且つ該生理活性物質の放出性が速放性である被覆層で被覆してなる放出制御組成物；

〔14〕前立腺癌または乳癌の予防または治療用である前記〔1〕または〔2〕記載の放出制御組成物；

〔15〕前記〔1〕または〔2〕記載の放出制御組成物と、該放出制御組成物とは生理活性物質の放出速度が異なる1種以上の他の放出制御組成物とを組み合わせてなる組成物；

〔16〕他の放出制御組成物が、日本薬局方崩壊試験の第1液に対する溶解度（37℃）が約0.1 mg/mL以上である生理活性物質を含有する前記〔15〕記載の組成物；

〔17〕他の放出制御組成物中の生理活性物質が、式：



（式中、nは1ないし3の整数、Arは置換基を有していてもよい芳香環を示す。）

〔18〕以下溶出特性を有することを特徴とする前記〔17〕記載の組成物：

1) 日本薬局方崩壊試験の第1液900 mLを用いた日本薬局方溶出試験法第2法（パドル法、パドルの回転数50 rpm、37℃）において、試験開始15分後における放出制御組成物からの生理活性物質の溶出率が10%未満である、および

2) 日本薬局方崩壊試験の第2液900 mLを用いた日本薬局方溶出試験法第2法（パドル法、パドルの回転数50 rpm、37℃）において、試験開始24時間後における放出制御組成物からの生理活性物質の溶出率が20%以上である；

〔19〕他の放出制御組成物中の生理活性物質の放出性が速放性である前記〔15〕記載の組成物；

〔20〕他の放出制御組成物が、生理活性物質を含有する核を、pH依存型または溶解遅延型の水溶解性を示す高分子を含有する被覆層で被覆してなることを特徴

とする、前記〔15〕記載の組成物；

〔21〕前立腺癌または乳癌の予防または治療用である前記〔15〕記載の組成物；

〔22〕(1)(+)-6-(7-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-7-イル)-N-メチル-2-ナフタミドもしくはその塩、(2)ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ポリエチレンオキシド、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよび低置換度ヒドロキシプロピルセルロースから選ばれる親水性高分子、(3)乳糖、白糖、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターーチナトリウム、軽質無水ケイ酸および低置換度ヒドロキシプロピルセルロースから選ばれる崩壊剤、(4)ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、軽質無水ケイ酸、コロイドシリカ、合成ケイ酸アルミニウムおよびメタケイ酸アルミニ酸マグネシウムから選ばれる滑沢剤、(5)セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネートおよびメタクリル酸コポリマーから選ばれる腸溶コーティング剤、(6)α化デンプン、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、トレハロース、デキストリン、フルラン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびポリビニルビロリドンから選ばれる結合剤および(7)クエン酸アセチルトリプチル、クエン酸アセチルトリエチル、ヒマシ油、ジアセチル化モノグリセリド、セバシン酸ジプロチル、フタル酸ジエチル、グリセリン、モノ及びジアセチル化モノグリセリド、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、トリアセチンおよびクエン酸トリエチルから選ばれる可塑剤を含有してなる経口投与用放出制御組成物；

〔23〕(A)(1)(+)-6-(7-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-7-イル)-N-メチル-2-ナフタミドもしくはその塩および(2)ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ポリエチレンオキシド、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよび低置換度ヒ

ドロキシプロピルセルロースから選ばれる親水性高分子を含有する核を、(B) (1) セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネートおよびメタクリル酸コポリマーから選ばれる腸溶コーティング剤、(2)ステアリン酸マグネシウム、  
5 ステアリン酸カルシウム、タルク、軽質無水ケイ酸、コロイドシリカ、合成ケイ酸アルミニウムおよびメタケイ酸アルミン酸マグネシウムから選ばれる滑沢剤および(3)クエン酸アセチルトリプチル、クエン酸アセチルトリエチル、ヒマシ油、ジアセチル化モノグリセリド、セバシン酸ジブチル、フタル酸ジエチル、グリセリン、モノ及びジアセチル化モノグリセリド、ポリエチレングリコール、プロ  
10 ピレングリコール、トリアセチンおよびクエン酸トリエチルから選ばれる可塑剤を含有する被覆層で被覆してなる経口投与用放出制御組成物などを提供する。

#### 図面の簡単な説明

図1は、本発明の膜被覆型放出制御組成物および被覆層を有しない速放錠の、イ  
15 ヌ経口投与後の生理活性物質の血漿中濃度の経時変化を示す図である。

図2は、異なる親水性高分子を含有する核を有する3種の本発明の膜被覆型放出  
制御組成物の、イヌ経口投与後の生理活性物質の血漿中濃度の経時変化を示す図  
である。

図3は、本発明の混合放出制御組成物のイヌ経口投与後の生理活性物質の血漿中  
20 濃度の経時変化を示す図である。

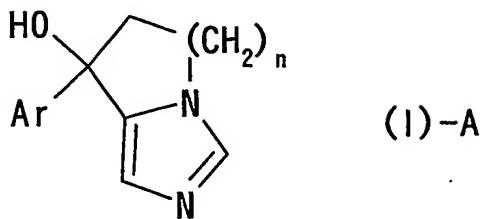
図4は、本発明の混合放出制御組成物のサル経口投与後の生理活性物質の血漿中  
濃度の経時変化を示す図である。

図5は、本発明の混合放出制御組成物のイヌ経口投与後の生理活性物質の血漿中  
濃度の経時変化を示す図である。

25 図6は、本発明の放出制御組成物のサル経口投与後の生理活性物質の血漿中濃度  
の経時変化を示す図である。

#### 発明を実施するための最良の形態

本発明は、生理活性物質として、式：



(式中、n は 1 ないし 3 の整数、Ar は置換基を有していてもよい芳香環を示す。)

で表される化合物もしくはその塩を含有し、親水性高分子を含有してなる経口投与用放出制御組成物を提供する。

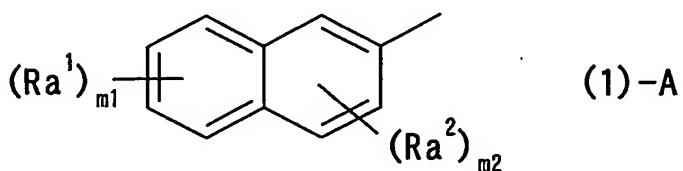
5 本明細書において「経口投与用放出制御組成物」とは、該組成物中に含まれる生理活性物質の経口投与後の放出プロファイルが、該生理活性物質自体の投与におけるそれとは異なるように制御された組成物をいい、放出速度がより低く制御（徐放化）されたもの、より大きく制御（溶解促進）されたもの、および放出開始時期が制御（溶解遅延）されたもののいずれをも包含し、さらにはそれらの 2  
10 以上の中を組み合わせたものも包含する。また、溶出の過程全体にわたって放出が制御される必要はなく、その一部において放出が制御されてさえいれば、本発明の経口投与用放出制御組成物（以下、単に「放出制御組成物」という場合もある）に包含される。

式(I)-A で表される化合物の好適な例としては、以下の化合物：

15 [1] 式中、Ar が置換基を有していてもよい単環もしくは二環性芳香族縮合環である化合物。

[2] 式中、Ar が置換されていてもよく、環構成原子として 0 ないし 4 個のヘテロ原子を含む 5 ないし 10 個の原子から構成され炭素原子で結合する芳香環である化合物、

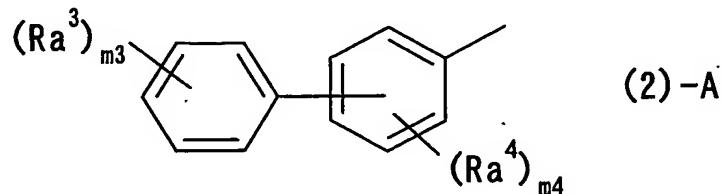
20 [3] 式中、Ar が式：



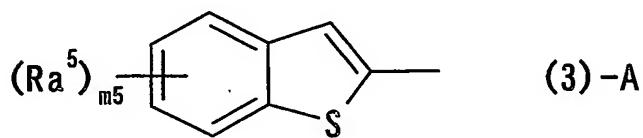
(式中、m1 は 1 ないし 4 の整数を、m2 は 0 ないし 3 の整数を示し、Ra<sup>1</sup> および Ra<sup>2</sup> は同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい水酸基、置換

基を有していてもよいチオール、置換基を有していてもよいアミノ、アシル、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す) で表される基、

式:



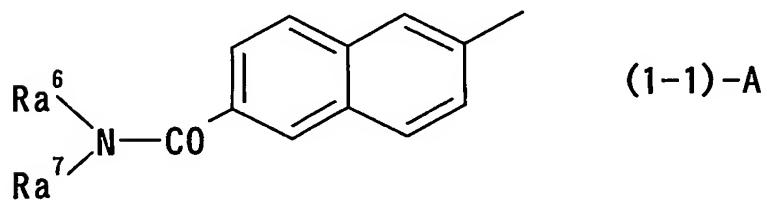
5 (式中、 $m_3$  は 1 ないし 5 の整数を、 $m_4$  は 0 ないし 4 の整数を示し、 $Ra^3$  および  $Ra^4$  は同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有していてもよいチオール、置換基を有していてもよいアミノ、アシル、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す) で表される基または式:



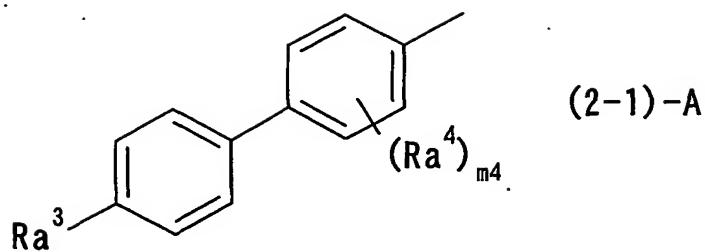
10

(式中、 $m_5$  は 1 ないし 4 の整数を示し、 $Ra^5$  は水素原子、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有していてもよいチオール、置換基を有していてもよいアミノ、アシル、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す) で表される基である化合物、

15 [4] 式中、Ar が式:

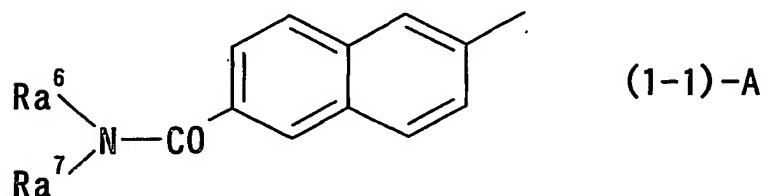


(式中、 $Ra^6$  および  $Ra^7$  は同一または異なって、水素原子または低級アルキルを示す) で表される基または、式:



(式中、 $m_4$  は 0 ないし 4 の整数を示し、 $Ra^3$  および  $Ra^4$  は同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有していてもよいチオール、置換基を有していてもよいアミノ、アシリル、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す）で表される基である化合物、

〔5〕式中、Ar が式：



(式中、 $Ra^6$  および  $Ra^7$  は同一または異なって、水素原子または低級アルキルを示す）で表される基である化合物、

〔6〕立体配置が S 配置のエナンチオマーである化合物、および

〔7〕立体配置が R 配置のエナンチオマーである化合物。

各式中の各記号の定義は次の通りである。

$n$  は 1 ないし 3 の整数であるが、1 が好ましい。

$m_1$  は 1 ないし 4 の整数であるが、1 または 2 が好ましく、特に 1 が好ましい。

$m_2$  は 0 ないし 3 の整数であるが、0 または 1 が好ましく、特に 0 が好ましい。

$m_3$  は 1 ないし 5 の整数であるが、1 ないし 3 が好ましく、特に 1 が好ましい。

$m_4$  は 0 ないし 4 の整数であるが、0 または 1 が好ましく、特に 0 が好ましい。

$m_5$  は 1 ないし 4 の整数であるが、1 または 2 が好ましく、特に 1 が好ましい。

$m_6$  は 0 ないし 3 の整数であるが、0 または 1 が好ましく、特に 0 が好ましい。

〔8〕 $Ra^1$ 、 $Ra^2$ 、 $Ra^3$ 、 $Ra^4$  および  $Ra^5$  で示される置換基を有していてもよい水酸基としては、無置換の水酸基の他、たとえば低級アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ等の  $C_{1-4}$  アルコキシ）、低級アルカノイルオキシ（例、アセチルオ

キシ、プロピオニルオキシ等の  $C_{1-4}$  アルカノイルオキシ）、置換基を有していてもよいカルバモイルオキシ（例、無置換のカルバモイルオキシの他、たとえばメチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ、エチルメチルカルバモイルオキシ等の 1 または 2 個の  $C_{1-4}$  アルキルで置換されたカルバモイルオキシ）等が挙げられる。  
5

$Ra^1$ 、 $Ra^2$ 、 $Ra^3$ 、 $Ra^4$  および  $Ra^5$  で示される置換基を有していてもよいチオールとしては、無置換のチオールの他、たとえば低級アルキルチオ（例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ等の  $C_{1-4}$  アルキルチオ）、低級アルカノイルチオ（例、アセチルチオ、プロピオニルチオ等の  $C_{1-4}$  アルカノイルチオ）等が挙げられる。  
10

$Ra^1$ 、 $Ra^2$ 、 $Ra^3$ 、 $Ra^4$  および  $Ra^5$  で示される置換基を有していてもよいアミノとしては、無置換のアミノの他、たとえば低級アルキルアミノ（例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ等の  $C_{1-4}$  アルキルアミノ）、ジ低級アルキルアミノ（例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等のジ  $C_{1-4}$  アルキルアミノ）、 $C_{1-4}$  アルカノイルアミノ（例、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ等）等が挙げられる。  
15

$Ra^1$ 、 $Ra^2$ 、 $Ra^3$ 、 $Ra^4$  および  $Ra^5$  で示されるアシルとしては、たとえばアルカノイル（例、ホルミル、アセチル、プロピオニル等の  $C_{1-6}$  アルカノイル）、アルキルスルホニル（例、メチルスルホニル、エチルスルホニル等の  $C_{1-4}$  アルキルスルホニル）、アロイル（例、ベンゾイル、トルオイル、ナフトイル等）、置換基を有していてもよいカルバモイル（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル等のモノ-またはジ- $C_{1-10}$  アルキルカルバモイル、たとえばフェニルカルバモイル、ジフェニルカルバモイル等のモノ-またはジ- $C_{6-14}$  アリールカルバモイル、たとえばベンジルカルバモイル、ジベンジルカルバモイル等のモノ-またはジ- $C_{7-16}$  アラルキルカルバモイル等）、置換基を有していてもよいスルファモイル（例、メチルスルファモイル、エチルスルファモイル、ジメチルスルファモイル、ジエチルスルファモイル等のモノ-またはジ- $C_{1-10}$  アルキルスルファモイル、たとえばフェニルスルファモイル、ジフェニルスルファモイル等のモノ-またはジ- $C_{6-14}$  アリールスルファモイル、たとえば

ベンジルスルファモイル、ジベンジルスルファモイル等のモノ-またはジ- $C_{7-16}$  アラルキルスルファモイル等) 等が挙げられる。

$Ra^1$ 、 $Ra^2$ 、 $Ra^3$ 、 $Ra^4$  および  $Ra^5$  で示されるハロゲンとしては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。

5  $Ra^1$ 、 $Ra^2$ 、 $Ra^3$ 、 $Ra^4$  および  $Ra^5$  で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、例えば鎖式炭化水素基または環式炭化水素基等が挙げられる。

該鎖式炭化水素基としては例えば、炭素数 1 ないし 10 の直鎖状または分枝状鎖式炭化水素基等を示し、具体的には、例えばアルキル、アルケニル、アルキニル等が挙げられる。これらの中で特にアルキルが好ましい。該「アルキル」としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル等の  $C_{1-10}$  アルキル等が挙げられるが、 $C_{1-6}$  アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル等）が好ましい。該「アルケニル」としては、例えばビニル、1-プロペニル、アリル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、イソブテニル、*sec*-ブテニル等の  $C_{2-10}$  アルケニル等が挙げられるが  $C_{2-6}$  アルケニル（例えば、ビニル、1-プロペニル、アリル等）が好ましい。該「アルキニル」としては、例えばエチニル、1-プロピニル、プロパルギル等の  $C_{2-10}$  アルキニル等が挙げられるが、 $C_{2-6}$  アルキニル（例えば、エチニル等）が好ましい。

該環式炭化水素基としては例えば、炭素数 3 ないし 18 の環式炭化水素基、具体的には、例えば、脂環式炭化水素基、芳香族炭化水素基等が挙げられる。

該「脂環式炭化水素基」としては、例えば 3 ないし 10 個の炭素原子から構成される単環式または縮合多環式の基、具体的にはシクロアルキル、シクロアルケニルおよびこれらと  $C_{6-14}$  アリール（例えば、ベンゼン等）等との 2 または 3 環式縮合環等が挙げられる。該「シクロアルキル」としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の  $C_{3-6}$  シクロアルキル等が、該「シクロアルケニル」としては、例えばシクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等の  $C_{3-6}$  シクロアルケニル等が挙げら

れる。

該「芳香族炭化水素基」としては、例えば 6 ないし 18 個の炭素原子から構成される単環式芳香族炭化水素基、縮合多環式芳香族炭化水素基等が挙げられ、具体的には、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-インデニル、2-アンスリル等 5 の  $C_{6-14}$  アリールが挙げられ、 $C_{6-10}$  アリール（例えば、フェニル等）等が好ましい。

該「置換基を有していてもよい炭化水素基」中の「鎖式炭化水素基」が有していてもよい置換基としては、特に限定されないが、例えばハロゲン原子、水酸基、アルコキシ、アシルオキシ、アルキルチオ、アシルアミノ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、オキソ、アルキルカルボニル、シクロアルキル、アリール、芳香族複素環基等が挙げられる。これらの置換基は、「鎖式炭化水素基」上に化学的に許容される範囲において置換され、その置換基の置換基数は 1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個である。ただし、置換基の数が 2 個以上の場合は同一または異なっていてもよい。

該「置換基を有していてもよい炭化水素基」中の「環式炭化水素基」が有していてもよい置換基としては、特に限定されないが、例えばハロゲン原子、水酸基、アルコキシ、アシルオキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、モノ-またはジ-アルキルアミノ、アシルアミノ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アルキニルカルボニル、アルキル、シクロアルキル、アリール、芳香族複素環基等が挙げられる。これらの置換基は、「環式炭化水素基」上に化学的に許容される範囲において置換され、その置換基の置換基数は 1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個である。ただし、置換基の数が 2 個以上の場合は同一または異なっていてもよい。

該「ハロゲン原子」としては、例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。該「アルコキシ」としては、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等の  $C_{1-10}$  アルコキシ等が挙げられる。該「アシルオキシ」としては、例えばホルミルオキシ、 $C_{1-10}$  アルキル-カルボニルオキシ（例えば、アセトキシ、プロピオニルオキシ等）等が挙げられる。該「アルキルチオ」としては、例え

ばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ等の  $C_{1-10}$  アルキルチオ等が挙げられる。該「アルキルスルホニル」としては、例えばメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル等の  $C_{1-10}$  アルキルスルホニル等が挙げられる。該「アシルアミノ」としては、例えばホルミルアミノ、ジホルミルアミノ、モノ-またはジ- $C_{1-10}$  アルキル-カルボニルアミノ（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ、ジアセチルアミノ等）等が挙げられる。該「モノ-またはジ-アルキルアミノ」としては、上述の低級アルキルアミノやジ低級アルキルアミノと同様のものが例示される。該「アルコキシカルボニル」としては、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル等の  $C_{1-10}$  アルコキシカルボニル等が挙げられる。該「アルキルカルボニル」としては、例えばアセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル等の  $C_{1-10}$  アルキルカルボニル等が挙げられる。該「アルキニルカルボニル」としては、例えばエチニルカルボニル、1-プロピニルカルボニル、2-プロピニルカルボニル等の  $C_{3-10}$  アルキニルカルボニル等が挙げられる。該「シクロアルキル」としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリ等の  $C_{3-10}$  シクロアルキル等が挙げられる。該「アリール」としては、例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の  $C_{6-14}$  アリール等が挙げられる。該「芳香族複素環基」としては、例えば炭素原子以外に窒素、酸素および硫黄から選ばれたヘテロ原子を 1 または 2 種、好ましくは 1 ないし 4 個含む 1 ないし 3 環式芳香族複素環基等が挙げられる。具体的には、たとえばチエニル、ピリジル、フリルピラジニル、ピリミジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリダジニル、テトラゾリル、キノリル、インドリル、イソインドリル等が挙げられる。該「アルキル」としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル等の  $C_{1-10}$  アルキル等が挙げられる。

前記「炭化水素基」が有していてもよい置換基は更に下記に示されるような置換基を、化学的に許容される範囲において 1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個有していてもよい。このような置換基としては例えばハロゲン原子（例えば、

フッ素、塩素、臭素)、水酸基、 $C_{1-6}$ アルコキシ(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ等)が挙げられる。

$Ra^6$ および $Ra^7$ で示される低級アルキルとしては、例えば、炭素数1ないし4の直鎖状、分枝状または環状のアルキルを示し、具体的にはメチル、エチル、ブロピル、イソブロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロブロピル、シクロブチル等が挙げられる。

Arで示される置換基を有していてもよい芳香環とは、1またはそれ以上の置換基を有していてもよい単環もしくは二環性芳香族縮合環等が例示される。また、置換されていてもよく、環構成原子として0ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし10個の原子から構成される芳香環(ここで該芳香環はヘテロ原子ではなく炭素原子で式(I)-A中の縮合イミダゾール環と結合している)も、Arとして好適に例示される。

Arで示される置換基を有していてもよい芳香環における置換基としては、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有していてもよいチオール、置換基を有していてもよいアミノ、アシル、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい炭化水素基が挙げられる。該「置換基を有していてもよい水酸基」、該「置換基を有していてもよいアミノ」、該「アシル」、該「ハロゲン原子」および該「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、それぞれ上記 $Ra^1$ 、 $Ra^2$ 、 $Ra^3$ 、 $Ra^4$ および $Ra^5$ で例示されたものが挙げられる。

式(I)-Aで表される化合物は、塩を形成していてもよく、該塩としては酸付加塩、例えば無機酸塩(例えば、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩等)、有機酸塩(例えば、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、シュウ酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等)等が挙げられる。

尚、一般式(I)-Aで表される化合物またはその塩は水和物であってもよく、いずれも本発明の範囲内である。以下、塩、水和物も含め化合物(I)-Aと称する。

式(I)-Aで表される化合物およびそのプロドラッグは医薬として優れた効果を有しており、特にステロイド $C_{17,20}$ リアーゼに対し優れた阻害活性を有する。これらの化合物は毒性が低く、副作用も少ないので、哺乳動物(例えば、ヒト、ウ

シ、ウマ、ブタ、イヌ、ネコ、サル、マウス、ラット等、特にヒト) に対して、  
例えは(i) アンドロゲンあるいはエストロゲン低下薬 [即ち、アンドロゲンの生  
成の抑制およびそれに続くエストロゲンの生成を抑制する (エストロゲンはアン  
ドロゲンを基質として合成される) 作用を有する医薬] 、(ii) アンドロゲンある  
5 いはエストロゲンに関連する疾病、例えは、(1) 悪性腫瘍 (例えは、前立腺癌、  
乳癌、子宮癌、卵巣癌等) の原発癌、転移または再発、(2) それらの癌に伴う諸  
症状 (例えは、痛み、悪液質等) 、(3) 前立腺肥大症、男性化症、多毛症、男性  
型禿頭症、男児性早熟症、子宮内膜症、子宮筋腫、子宮腺筋症、乳腺症、多囊胞  
性卵巣症候群等のような各種疾病、好ましくは前立腺癌、乳癌等の治療および予  
10 防薬として有用である。

化合物(I)-A のプロドラッグとは、生体内において酵素や胃酸等による反応に  
より化合物(I)-A に変換する化合物をいう。該プロドラッグは、生体内で化合物  
(I)-A に変換されることによりステロイド  $C_{17,20}$  リアーゼ阻害活性を示すので、  
本発明の放出制御組成物に含有される生理活性物質の中に包含されるものとする  
15 。

化合物(I)-A のプロドラッグとしては、化合物(I)-A のイミダゾール窒素がア  
シル化またはアルキル化された化合物 (例、ジメチルアミノスルホニル化、アセ  
トキシメチル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル) メトキシカ  
ルボニルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、ベンジルオキシメチル化され  
20 化合物等) ; 化合物(I)-A の水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、硫酸化  
、ホウ酸化された化合物 (例、化合物(I)-A の水酸基がアセチル化、パルミトイ  
ル化、プロパノイル化、ピバロイル化、スクシニル化、フマリル化、アラニル化  
、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等) 等が挙げられる。これら  
の化合物は自体公知の方法によって製造することができる。

化合物(I)-A のプロドラッグはそれ自身であっても、薬理学的に許容される塩  
であってもよい。このような塩としては、化合物(I)-A のプロドラッグがカルボ  
キシル等の酸性基を有する場合、無機塩基 (例、ナトリウム、カリウム等のアル  
カリ金属、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属、亜鉛、鉄、銅等の  
遷移金属等) や有機塩基 (例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン

、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、トロメタミン〔トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミン〕、tert-ブチルアミン等の有機アミン類、アルギニン、リジン、オルニチン等の塩基性アミノ酸類等)等との塩が挙げられる。

化合物(I)-A のプロドラッグがアミノ等の塩基性基を有する場合、無機酸や有機酸(例、塩酸、硝酸、硫酸、リン酸、炭酸、重炭酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等)、アスパラギン酸、グルタミン酸等の酸性アミノ酸等との塩が挙げられる。

また、化合物(I)-A のプロドラッグは水和物および非水和物のいずれであってもよい。

化合物(I)-A は分子内に 1 ないしそれより多い不斉炭素を有するが、これら不斉炭素に関し R 配置、S 配置のいずれも本発明に包含される。

化合物(I)-A としては、水酸基が結合した炭素原子の絶対配置が S 配置である化合物が好ましい。

式(I)-A で表される化合物のなかでも、とりわけ(±)-7-(5-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-7-オール、(±)-7-(5-フルオロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-7-オール、(±)-7-(4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-7-オール、(±)-7-(4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-7-オール、(±)-6-(7-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-7-イル)-N-メチル-2-ナフタミド、(±)-N-シクロプロピル-6-(7-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-7-イル)-2-ナフタミド、(±)-N-エチル-6-(7-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-7-イル)-2-ナフタミド、(±)-N-シクロブチル-6-(7-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-7-イル)-2-ナフタミド、(±)-6-(7-ヒドロキシ-6,7-ジヒ

ドロ-5H-ピロロ[1, 2-c]イミダゾール-7-イル)-N-イソプロピル-2-ナフタミド、  
(±)-6-(7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1, 2-c]イミダゾール-7-イル)-  
2-ナフタミド、 (+)-7-(5-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-6, 7-ジヒドロ-  
5H-ピロロ[1, 2-c]イミダゾール-7-オール、 (+)-7-(5-フルオロベンゾ[b]チオフ  
5 エン-2-イル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1, 2-c]イミダゾール-7-オール、 (+)-7-  
(4'-フルオロ[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1, 2-c]イミダ  
ゾール-7-オール、 (+)-7-(4'-フルオロ[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-6, 7-ジヒド  
ロ-5H-ピロロ[1, 2-c]イミダゾール-7-オール、 (+)-6-(7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒド  
ロ-5H-ピロロ[1, 2-c]イミダゾール-7-イル)-N-メチル-2-ナフタミド、 (+)-N-シ  
10 クロプロピル-6-(7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1, 2-c]イミダゾール-  
7-イル)-2-ナフタミド、 (+)-N-エチル-6-(7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロ  
ロ[1, 2-c]イミダゾール-7-イル)-2-ナフタミド、 (+)-N-シクロプロチル-6-(7-ヒド  
ロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1, 2-c]イミダゾール-7-イル)-2-ナフタミド、  
(+)-6-(7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1, 2-c]イミダゾール-7-イル)-N-  
15 イソプロピル-2-ナフタミド、 (+)-6-(7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ  
[1, 2-c]イミダゾール-7-イル)-2-ナフタミド、 (-)-7-(5-メトキシベンゾ[b]チオ  
フェン-2-イル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1, 2-c]イミダゾール-7-オール、 (-)-  
7-(5-フルオロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1, 2-c]イ  
ミダゾール-7-オール、 (-)-7-(4'-フルオロ[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-6, 7-ジヒ  
20 ドロ-5H-ピロロ[1, 2-c]イミダゾール-7-オール、 (-)-7-(4'-フルオロ[1, 1'-ビフ  
エニル]-4-イル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1, 2-c]イミダゾール-7-オール、 (-)-  
6-(7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1, 2-c]イミダゾール-7-イル)-N-メチ  
ル-2-ナフタミド、 (-)-N-シクロプロピル-6-(7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-ピ  
ロロ[1, 2-c]イミダゾール-7-イル)-2-ナフタミド、 (-)-N-エチル-6-(7-ヒドロキ  
シ-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1, 2-c]イミダゾール-7-イル)-2-ナフタミド、 (-)-  
25 N-シクロプロチル-6-(7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1, 2-c]イミダゾ  
ール-7-イル)-2-ナフタミド、 (-)-6-(7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1, 2-  
c]イミダゾール-7-イル)-N-イソプロピル-2-ナフタミド、 (-)-6-(7-ヒドロキシ-  
6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1, 2-c]イミダゾール-7-イル)-2-ナフタミドなどが好ま

しい。特に、(+)-(7-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-7-イル)-N-メチル-2-ナフトミドが好ましい。

式(I)-A で表される化合物は、例えば、国際公開第 02/40484 号パンフレットに開示された方法により製造することができる。

5 好ましくは、本発明の放出制御組成物に含有される生理活性物質は酸性条件下で高い水溶解性を示すものであり、具体的には、37°Cにおける、日本薬局方崩壊試験の第1液に対する溶解度（以下、「溶解度（局方1液、37°C）」と略記する場合がある）が約 0.1 mg/mL 以上、好ましくは約 1 mg/mL 以上、より好ましくは約 5 mg/mL 以上のものである。

10 本発明の放出制御組成物に含有される「親水性高分子」とは、水を吸収することによりハイドロゲルとなり、該ゲル中に分散した生理活性物質を拡散させるか、あるいはそれ自身が水に溶解することにより生理活性物質の放出を制御できるか、あるいは水には不溶で膨潤し生理活性物質の放出を制御する高分子を意味する。

15 該親水性高分子の粘度は、例えば 2 重量%水溶液の粘度（測定温度：20°C）として、好ましくは 1 mPa·s 以上、より好ましくは 4 mPa·s 以上である。本発明の放出制御組成物においては、放出制御性基剤として用いられる親水性高分子の粘度やその配合比などを調節することによって、該組成物からの生理活性物質の放出期間を任意に調節することができる。

20 親水性高分子の具体例としては、HPC-SSL（商品名、日本曹達（株）製）（20°Cにおける 2 重量%水溶液の粘度：2.0～2.9 mPa·s）、HPC-SL（商品名、日本曹達（株）製）（20°Cにおける 2 重量%水溶液の粘度：3.0～5.9 mPa·s）、HPC-L（商品名、日本曹達（株）製）（20°Cにおける 2 重量%水溶液の粘度：6.0～10.0 mPa·s）、HPC-M（商品名、日本曹達（株）製）（20°Cにおける 2 重量%水溶液の粘度：150～400 mPa·s）、HPC-H（商品名、日本曹達（株）製）（20°Cにおける 2 重量%水溶液の粘度：1000～4000 mPa·s）などのヒドロキシプロピルセルロース；

TC-5E（商品名、信越化学工業（株）製）（20°Cにおける 2 重量%水溶液の粘度：約 3 mPa·s）、TC-5EW（商品名、信越化学工業（株）製）（20°Cにおける 2 重

量%水溶液の粘度：約 3mPa·s）、SB-4（商品名、信越化学工業（株）製）（20℃における 2 重量%水溶液の粘度：約 4mPa·s）、TC-5MW（商品名、信越化学工業（株）製）（20℃における 2 重量%水溶液の粘度：約 4.5mPa·s）TC-5R（商品名、信越化学工業（株）製）（20℃における 2 重量%水溶液の粘度：約 6mPa·s）  
5 TC-5RW（商品名、信越化学工業（株）製）（20℃における 2 重量%水溶液の粘度：約 6mPa·s）、TC-5S（商品名、信越化学工業（株）製）（20℃における 2 重量%水溶液の粘度：約 15mPa·s）、メトローズ 60SH-50（商品名、信越化学工業（株）製）（20℃における 2 重量%水溶液の粘度：約 50mPa·s）、メトローズ 65SH-50（商品名、信越化学工業（株）製）（20℃における 2 重量%水溶液の粘度：約 50mPa·s）、メトローズ 90SH-100（商品名、信越化学工業（株）製）（20℃における 2 重量%水溶液の粘度：約 100mPa·s）、メトローズ 65SH-400（商品名、信越化学工業（株）製）（20℃における 2 重量%水溶液の粘度：約 400mPa·s）、メトローズ 90SH-400（商品名、信越化学工業（株）製）（20℃における 2 重量%水溶液の粘度：約 400mPa·s）、メトローズ 65SH-1500（商品名、信越化学工業（株）製）（20℃における 2 重量%水溶液の粘度：約 1500mPa·s）、メトローズ 60SH-4000（商品名、信越化学工業（株）製）（20℃における 2 重量%水溶液の粘度：約 4000mPa·s）、メトローズ 65SH-4000（商品名、信越化学工業（株）製）（20℃における 2 重量%水溶液の粘度：約 4000mPa·s）、メトローズ 90SH-4000（商品名、信越化学工業（株）製）（20℃における 2 重量%水溶液の粘度：約 4000mPa·s）、メトローズ 90SH-30000（商品名、信越化学工業（株）製）（20℃における 2 重量%水溶液の粘度：約 30000mPa·s）などのヒドロキシプロピルメチルセルロース；  
メトローズ SM15（商品名、信越化学工業（株）製）（粘度：約 15mPa·s、2 重量%水溶液、20℃）、メトローズ SM25（商品名、信越化学工業（株）製）（20℃における 2 重量%水溶液の粘度：約 25mPa·s）、メトローズ SM100（商品名、信越化学工業（株）製）（20℃における 2 重量%水溶液の粘度：約 100mPa·s）、  
25 メトローズ SM400（商品名、信越化学工業（株）製）（20℃における 2 重量%水溶液の粘度：約 400mPa·s）、メトローズ SM1500（商品名、信越化学工業（株）製）（20℃における 2 重量%水溶液の粘度：約 1500mPa·s）、メトローズ SM4000

(商品名、信越化学工業（株）製）（20℃における 2 重量%水溶液の粘度：約 4000mPa·s）、メトローズ SM8000（商品名、信越化学工業（株）製）（20℃における 2 重量%水溶液の粘度：約 8000mPa·s）などのメチルセルロース；

5 WSR N-12K（商品名、ユニオンカーバイド社製）（20℃における 2 重量%水溶液の粘度：400～800mPa·s）、WSR N-60K（商品名、ユニオンカーバイド社製）（20℃における 2 重量%水溶液の粘度：2000～4000mPa·s）、WSR 301（商品名、ユニオンカーバイド社製）（25℃における 1 重量%水溶液の粘度：1500～4500mPa·s）、WSR Coagulant（商品名、ユニオンカーバイド社製）（25℃における 1 重量%水溶液の粘度：4500～7500mPa·s）、WSR 303（商品名、ユニオンカーバイド社製）（25℃における 1 重量%水溶液の粘度：7500～10000mPa·s）、WSR 308（商品名、ユニオンカーバイド社製）（25℃における 1 重量%水溶液の粘度：10000～15000mPa·s）などのポリエチレンオキシド；

10 サンローズ F-150MC（商品名、日本製紙社製）（25℃における 1 重量%水溶液の粘度：1200～1800mPa·s）、サンローズ F-300MC（商品名、日本製紙社製）（25℃における 1 重量%水溶液の粘度：2500～3000mPa·s）、サンローズ F-1000MC（商品名、日本製紙社製）（25℃における 1 重量%水溶液の粘度：8000～12000mPa·s）などのカルボキシメチルセルロースナトリウム；

15 LH-11（商品名、信越化学工業（株）製）、LH-21（商品名、信越化学工業（株）製）、LH-31（商品名、信越化学工業（株）製）、LH-22（商品名、信越化学工業（株）製）、LH-32（商品名、信越化学工業（株）製）、LH-20（商品名、信越化学工業（株）製）、LH-30（商品名、信越化学工業（株）製）などの低置換度ヒドロキシプロピルセルロース；などが挙げられる。これら親水性高分子は、2 種類以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

20 本発明の放出制御組成物中の生理活性物質の含量は、生理活性物質の種類、製剤の大きさなどによって異なるが、例えば 1～90 重量%、好ましくは 5～85 重量%、より好ましくは 10～80 重量%である。

25 また、本発明の放出制御組成物中の親水性高分子の含量は、生理活性物質の含量、製剤の大きさ、親水性高分子の種類などによって異なるが、例えば 3～95 重量%、好ましくは 5～95 重量%、より好ましくは 5～90 重量%である。

上記の放出制御組成物は、上記した生理活性物質および親水性高分子をそれぞれ上記した含量で有することにより、経口投与後初期の胃付近での溶出に相当する酸性 pH（例えば、pH1～3）における生理活性物質の即時溶出が抑制され、且つその後の小腸以後、特に小腸上部～小腸下部での溶出に相当する弱酸性～弱アルカリ性（例えば、pH5～8）において生理活性物質の溶出が長時間持続される。

具体的には、上記の放出制御組成物において、

- 1) 日本薬局方崩壊試験の第1液 900 mL を用いた日本薬局方溶出試験法第2法（パドル法、パドルの回転数 50rpm、37℃）において、試験開始 15 分後における放出制御組成物からの生理活性物質の溶出率は 40%未満であり、
- 10 2) 日本薬局方崩壊試験の第2液 900 mL を用いた日本薬局方溶出試験法第2法（パドル法、パドルの回転数 50rpm、37℃）において、試験開始 24 時間後における放出制御組成物からの生理活性物質の溶出率は 40%以上である。

上記の放出制御組成物の剤形としては、例えば錠剤、顆粒、細粒、ペレット、カプセル、結晶、ペースト状等などの経口投与に適した任意の形状をとり得る。

15 なかでも、錠剤、カプセル、顆粒などが好ましい。

上記の放出制御組成物は、上記した生理活性物質と親水性高分子とをそれぞれ上記した含量で混合し、成型することによって製造することができる。ここで、混合および成型は、製剤技術分野において慣用の方法に従って行うことができる。成型物中の生理活性物質の分散様式は、均一分散でもよいし不均一分散でもよいが、均一分散が望ましい。

また、混合および／または成型の際に、薬理学的に許容される担体を用いてもよい。ここで「薬理学的に許容される担体」としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質、例えば賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤などが挙げられる。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの製剤添加物を用いることもできる。

賦形剤の好適な例としては、乳糖、白糖、D-マンニトール、D-ソルビトール、デンプン、 $\alpha$ 化デンプン、デキストリン、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アラビアゴム、デキストリン、プルラン、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、メタケイ

酸アルミニ酸マグネシウムなどが挙げられる。

滑沢剤の好適な例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、軽質無水ケイ酸、コロイドシリカ、合成ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミニ酸マグネシウムなどが挙げられる。

5 結合剤の好適な例としては、 $\alpha$ 化デンプン、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、トレハロース、デキストリン、プルラン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルビロリドンなどが挙げられる。

10 崩壊剤の好適な例としては、乳糖、白糖、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、軽質無水ケイ酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどが挙げられる。

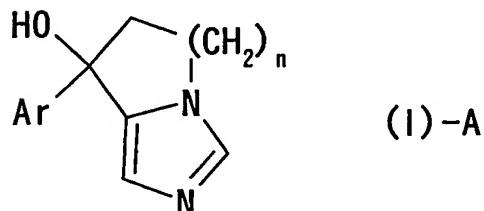
15 防腐剤の好適な例としては、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ペンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。

抗酸化剤の好適な例としては、亜硫酸塩、アスコルビン酸塩などが挙げられる。

20 着色剤の好適な例としては、水溶性食用タール色素（例、食用赤色2号および3号、食用黄色4号および5号、食用青色1号および2号などの食用色素）、水不溶性レーキ色素（例、前記水溶性食用タール色素のアルミニウム塩）、天然色素（例、 $\beta$ -カロチン、クロロフィル、ベンガラ）などが挙げられる。

甘味剤の好適な例としては、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、アスパルテーム、ステビアなどが挙げられる。

25 具体的に、上記の放出制御組成物で好ましいものは、(1)式：



(式中、n は 1 ないし 3 の整数、Ar は置換基を有していてもよい芳香環を示す。) で表される化合物もしくはその塩である生理活性物質、(2)ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ポリエチレンオキシド、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよび低置換度ヒドロキシプロピルセルロースから選ばれる親水性高分子および(3)ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、軽質無水ケイ酸、コロイドシリカ、合成ケイ酸アルミニウムおよびメタケイ酸アルミン酸マグネシウムから選ばれる滑沢剤を含有して構成される。

上記の放出制御組成物に含有される生理活性物質が弱酸性～弱アルカリ性で比較的水溶解性が低く、経口投与用製剤として用いた際に小腸以後での生理活性物質の溶出および吸収が不十分となるおそれのある場合、組成物からの溶出挙動の調節を目的として、pH 調整剤やその他の溶解補助剤を添加してもよい。pH 調整剤等の使用によって、環境 pH による薬物溶出性の変化を低減することができる。また、個々の患者において、生体内 pH が異なる場合があるため、様々な患者に対して均一な薬効を得るためにには、環境 pH による薬物溶出性の変化の低減は、極めて有意義である。

pH 調整剤としては、例えばクエン酸、酒石酸、アジピン酸、アスコルビン酸、リンゴ酸、フマル酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸などの有機酸およびその塩類（例えば、クエン酸二水素ナトリウム、クエン酸二ナトリウム、クエン酸カルシウム、フマル酸一ナトリウム、コハク酸一ナトリウム、アスパラギン酸ナトリウム、アスパラギン酸マグネシウム、グルタミン酸アルギニン、グルタミン酸カリウム、グルタミン酸ナトリウムなど）、リン酸、塩酸、硫酸などの無機酸およびその塩類（例えばリン酸二水素カリウム、リン酸二水素ナトリウムなど）、カルボキシビニルポリマーなどの酸性ポリマーおよびその塩類が挙げられる。なかでも、クエン酸、酒石酸、フマル酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸およびその塩類などが好ましい。また、他の溶解補助剤としては、例えば、 $\beta$ -シクロデキストリン、マルトシル- $\beta$ -シクロデキストリン、などのシクロデキストリン類、ポリソルベート 80 やモノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤類、ポリエチレングリコール 4000

やポリエチレングリコール 6000 などのポリエチレングリコール等が挙げられる。

pH 調整剤や他の溶解補助剤の含量は、生理活性物質の種類およびその含量、組成物の大きさなどによって異なるが、例えば 1~50 重量%、好ましくは 5~40 重量%である。

上記の放出制御組成物が顆粒剤の場合、例えば不活性担体粒子上に水、低級アルコール（例、メタノール、エタノールなど）等の適当な溶媒に溶解した結合剤をスプレーしながら、上記の生理活性物質および親水性高分子、あるいはこれらと賦形剤、滑沢剤などとの混合物を少量づつ溶液あるいは懸濁液としてスプレーまたは粉末として添加して行う転動造粒法、パンコーティング法、流動層コーティング法、溶融造粒法および押し出しマルメ法などによっても調製することができる。不活性担体粒子としては、例えば白糖、乳糖、澱粉、結晶セルロース、ワックス類で製造されたものが使用でき、その平均粒子径は約 100  $\mu\text{m}$ ~約 1,500  $\mu\text{m}$  であるものが好ましい。

上記の放出制御組成物が錠剤の場合、生理活性物質に親水性高分子、あるいはさらに上記の賦形剤、崩壊剤、結合剤または滑沢剤等を添加して混合（必要により、さらに練合）し、圧縮成型することにより調製することができる。

上記の放出制御組成物は毒性が低く、副作用も少ないので、哺乳動物（例えば、ヒト、ウシ、ウマ、ブタ、イヌ、ネコ、サル、マウス、ラット等、特にヒト）に対して安全に経口投与することができ、特にステロイド C<sub>17, 20</sub> リアーゼを阻害することにより予防・治療効果が得られ得る上記の各種疾患、好ましくは前立腺癌や乳癌等の治療および予防薬として用いることができる。

上記の放出制御組成物の投与量は、生理活性物質の種類、投与対象、その投与回数等によっても異なるが、例えば、成人の固形腫瘍患者（例えば、前立腺癌患者）に経口投与する場合の一日当たりの投与量は、生理活性物質の有効量として、通常、約 0.001 ないし約 500mg/kg 体重、好ましくは、約 0.01 ないし約 40mg/kg 体重、さらに好ましくは、約 0.1 ないし約 20mg/kg 体重である。

上記の放出制御組成物は、他の薬効を有する生理活性物質と併用することによって、その効果をより一層増強させることができる。他の薬効を有する生理活性

物質としては、例えば「性ホルモン剤（ホルモン系薬剤）」、「アルキル化剤」、「代謝拮抗剤」、「抗癌性抗生物質」、「植物アルカロイド」、「免疫療法剤」、「細胞増殖因子ならびにその受容体の作用を阻害する薬剤」等（以下、併用薬物と略記する）が挙げられる。併用薬物は別の医薬組成物として用いることもできるし、上記の放出制御組成物中に含めるように製して合剤とすることもできる。

「性ホルモン剤」としては、例えば、ホスフェストロール、ジエチルスチルベストロール、クロロトリアニセリン、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸メグストロール、酢酸クロルマジノン、酢酸シプロテロン、ダナゾール、アリルエストレノール、ゲストリノン、メパルトリシン、ラロキシフェン、オルメロキシフェン、レボルメロキシフェン、抗エストロゲン剤（例えば、クエン酸タモキシフェン、クエン酸トレミフェン等）、ピル製剤、メピチオスタン、テストラクトン、アミノグルテチミド、LHRH 受容体調節薬 [LH-RH 受容体アゴニスト（例えば、酢酸ゴセレリン、酢酸ブセレリン、酢酸リュープロレリン等）、LH-RH 受容体アンタゴニスト（例えば、ガニレリクス、セトロレリクス、アバレリクス等）]、ドロロキシフェン、エピチオスタノール、スルホン酸エチニルエストラジオール、アロマターゼ阻害薬（例えば、塩酸ファドロゾール、アナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタン、ボロゾール、フォルメスタン等）、抗アンドロゲン薬（例えば、フルタミド、ピカルタミド、ニルタミド等）、 $5\alpha$ -レダクターゼ阻害薬（例えば、フィナステリド、エプリステリド等）、副腎皮質ホルモン系薬剤（例えば、コルチゾール、デキサメタゾン、プレドニゾロン、ベタメタゾン、トリアムシノロン等）、アンドロゲン合成阻害薬（例えば、アピラテロン等）、レチノイドおよびレチノイドの代謝を遅らせる薬剤（例えば、リアロゾール等）等が挙げられる。

「アルキル化剤」としては、例えば、ナイトロジエンマスター、塩酸ナイトロジエンマスター-N-オキシド、クロラムブチル、シクロフォスファミド、イホスファミド、チオテバ、カルボコン、トシリ酸インプロスルファン、ブスルファン、塩酸ニムスチン、ミトプロニトール、メルファラン、ダカルバジン、ラニムスチン、リン酸エストラムスチンナトリウム、トリエチレンメラミン、カルム

スチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ピポブロマン、エトグルシド、カルボ  
5 プラチン、シスプラチン、ミボプラチン、ネダプラチン、オキサリプラチン、アルト  
トレタミン、アンバムスチン、塩酸ジプロスピジウム、フォテムスチン、プレ  
ドニムスチン、プミテバ、リボムスチン、テモゾロミド、トレオスルファン、ト  
ロフォスファミド、ジノスタチンスチマラマー、アドゼレシン、システムスチン  
、ビゼレシン等が挙げられる。

「代謝拮抗剤」としては、例えば、メルカプトプリン、6-メルカプトプリンリ  
ボシド、チオイノシン、メトレキサート、エノシタピン、シタラピン、シタラ  
10 ピンオクフォスファート、塩酸アンシタピン、5-FU 系薬剤（例えば、フルオロ  
ウラシル、テガフル、UFT、ドキシフルリジン、カルモフル、ガロシタピン  
、エミテフル等）、アミノプテリン、ロイコボリンカルシウム、タブロイド、  
ブトシン、フォリネイトカルシウム、レボフォリネイトカルシウム、クラドリビ  
ン、フルダラピン、ゲムシタピン、ヒドロキシカルバミド、ペントスタチン、ピ  
リトレキシム、イドキシウリジン、ミトグアゾン、チアゾフリン等が挙げられる  
15 。

「抗癌性抗生物質」としては、例えば、アクチノマイシン D、アクチノマイシン C、マイトマイシン C、クロモマイシン A3、塩酸ブレオマイシン、硫酸ブレオ  
マイシン、硫酸ペプロマイシン、塩酸ダウノルビシン、塩酸ドキソルビシン、塩  
酸アクラルビシン、塩酸ピラルビシン、塩酸エピルビシン、ネオカルチノスタチ  
20 ン、ミスラマイシン、ザルコマイシン、カルチノフィリン、ミトタン、塩酸ゾル  
ビシン、塩酸ミトキサントロン、塩酸イダルビシン等が挙げられる。

「植物アルカロイド」としては、例えば、エトポシド、リン酸エトポシド、硫酸  
ビンプラスチン、硫酸ビンクリスチン、硫酸ビンデシン、テニポシド、パクリ  
タキセル、ピノレルビン等が挙げられる。

25 「免疫療法剤(BRM)」としては、例えば、ピシバニール、クレスチン、シゾフ  
ィラン、レンチナン、ウベニメクス、インターフェロン、インターロイキン、マ  
クロファージコロニー刺激因子、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポイエチン  
、リンホトキシン、BCG ワクチン、コリネバクテリウムパルブム、レバミゾール  
、ポリサッカライド K、プロコダゾール等が挙げられる。

「細胞増殖因子ならびにその受容体の作用を阻害する薬剤」における、「細胞増殖因子」としては、細胞の増殖を促進する物質であればどのようなものでもよく、通常、分子量が 20,000 以下のペプチドで、受容体との結合により低濃度で作用が発揮される因子が挙げられ、具体的には、(1)EGF(epidermal growth factor)またはそれと実質的に同一の活性を有する物質〔例、EGF、ヘレグリン(HER2 リガンド)等〕、(2) インシュリンまたはそれと実質的に同一の活性を有する物質〔例、インシュリン、IGF(insulin-like growth factor)-1、IGF-2 等〕、(3) FGF(fibroblast growth factor)またはそれと実質的に同一の活性を有する物質〔例、酸性 FGF、塩基性 FGF、KGF(keratinocyte growth factor)、FGF-10 等〕、(4) その他の細胞増殖因子〔例、CSF(colony stimulating factor)、EPO(erythropoietin)、IL-2(interleukin-2)、NGF(nerve growth factor)、PDGF(platelet-derived growth factor)、TGF $\beta$ (transforming growth factor  $\beta$ )、HGF(hepatocyte growth factor)、VEGF(vascular endothelial growth factor)等〕等が挙げられる。

「細胞増殖因子の受容体」としては、上記の細胞増殖因子と結合能を有する受容体であればいかなるものであってもよく、具体的には、EGF 受容体、HER2(ヘレグリン受容体)、インシュリン受容体、IGF 受容体、FGF 受容体-1 または FGF 受容体-2 等が挙げられる。

「細胞増殖因子の作用を阻害する薬剤」としては、セツキシマブをはじめとする EGF 受容体抗体、ハーセプチニンをはじめとする HER2 抗体等の細胞増殖因子およびその受容体に対する抗体、イレッサ(EGF 受容体チロシンキナーゼ阻害薬)、GW2016(EGF 受容体/HER2 チロシンキナーゼ阻害薬)、W098-03505A パンフレットおよび W001-77107A パンフレット記載の化合物(HER2 チロシンキナーゼ阻害薬)等のチロシンキナーゼ阻害薬および細胞増殖因子やその受容体の発現を抑制するリボザイム、アンチセンス医薬等が挙げられる。

前記の薬剤の他に、L-アスパラギナーゼ、アセグラトン、塩酸プロカルバジン、プロトポルフィリン・コバルト錯塩、水銀ヘマトポルフィリン・ナトリウム、トポイソメラーゼ I 阻害薬(例、イリノテカン、トポテカン等)、トポイソメラーゼ II 阻害薬(例えは、ソブゾキサン等)、分化誘導剤(例、レチノイド、ビ

タミン D 類等)、血管新生阻害薬、 $\alpha$ -プロッカー (例、塩酸タムスロシン等) 等も用いることができる。

併用薬物は、好ましくは LHRH 受容体調節薬 (LHRH モジュレーター) [例えば LHRH 受容体アゴニスト (例えば、酢酸ゴセレリン、酢酸プセレリン、酢酸リュープロレリン等) あるいは LHRH 受容体アンタゴニスト (例えば、ガニレリクス、セトロレリクス、アバレリクス等) ] であり、これらと併用することにより、より効果的に血中のアンドロゲンあるいはエストロゲンを除去することができる。

併用薬物の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明の放出制御組成物中の生理活性物質と併用薬物の配合比は、投与対象、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば投与対象がヒトである場合、上記した生理活性物質 1 重量部に対し、併用薬物を 0.01~100 重量部用いればよい。

本発明はまた、上記した式(I)-A で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを生理活性物質として含有する核を、高分子を含有する被覆層、即ち放出制御膜で被覆してなる経口投与用放出制御組成物 (以下、「膜被覆型放出制御組成物」と略記する場合もある) を提供する。但し、該被覆層中には生理活性物質 (核に含有される生理活性物質と異なる物質を含む) は含有されていない。尚、ここで「生理活性物質」とは所望の薬効を果たすべく含有された物質をいい、賦形剤などの製剤添加物として配合される物質は含まない。

被覆層に含まれる高分子 (本明細書では、以下「被覆高分子」という場合もある) は、薬理学的に許容される高分子であって、核に含有される生理活性物質の放出を制御する機能を有する膜構造を形成し得るものであれば特に制限はない。放出制御膜の種類も特に制限はなく、例えば、1)多孔質膜のように比較的大きな微細孔を有し、該微細孔を通して内包物を放出制御するもの、2)フィルム状の非多孔質膜で、膜形成高分子の分子運動に伴う分子鎖間隙を通じた拡散により内包物を放出制御するもの、3)膜の溶解、分解に伴って内包物を放出制御するものなどが挙げられる。上記 1) や 2) の場合には、被覆高分子として、例えば水不溶性または水難溶性の高分子などが、また 3) の場合には、例えば pH 依存型もしくは

溶解遅延型の水溶解性を示す高分子などが用いられ得る。

pH 依存型の水溶解性を示す高分子は、例えば、胃液のような酸性(pH1～3)媒体中では不溶または難溶性であり、腸液のような弱酸性～弱アルカリ性(pH5～8)のいずれかの pH 範囲内の媒体中では溶解性である、酸性の解離基を有する高分子が好ましい。このような pH 依存型の水溶解性を示す高分子としては、腸溶コーティング剤として使用される、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネート、メタクリル酸コポリマー（メタクリル酸-メチルアクリレートコポリマー、メタクリル酸-エチルアクリレートコポリマー等、例えば、オイドラギット L100-55, L30D-55, L100, S100, FS (商品名、ローム・ファーマ社)）などが挙げられる。これら高分子は、2 種類以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

溶解遅延型の水溶解性を示す高分子の具体例としては、高分子の具体例としては、HPC-SSL (商品名、日本曹達 (株) 製) (20°Cにおける 2 重量%水溶液の粘度: 2.0～2.9mPa·s)、HPC-SL (商品名、日本曹達 (株) 製) (20°Cにおける 2 重量%水溶液の粘度: 3.0～5.9mPa·s)、HPC-L (商品名、日本曹達 (株) 製) (20°Cにおける 2 重量%水溶液の粘度: 6.0～10.0mPa·s)、HPC-M (商品名、日本曹達 (株) 製) (20°Cにおける 2 重量%水溶液の粘度: 150～400mPa·s)、HPC-H (商品名、日本曹達 (株) 製) (20°Cにおける 2 重量%水溶液の粘度: 1000～4000mPa·s) などのヒドロキシプロピルセルロース(HPC)； TC-5E (商品名、信越化学工業 (株) 製) (20°Cにおける 2 重量%水溶液の粘度: 約 3mPa·s)、TC-5EW (商品名、信越化学工業 (株) 製) (20°Cにおける 2 重量%水溶液の粘度: 約 3mPa·s)、SB-4 (商品名、信越化学工業 (株) 製) (20°Cにおける 2 重量%水溶液の粘度: 約 4mPa·s)、TC-5MW (商品名、信越化学工業 (株) 製) (20°Cにおける 2 重量%水溶液の粘度: 約 4.5mPa·s) TC-5R (商品名、信越化学工業 (株) 製) (20°Cにおける 2 重量%水溶液の粘度: 約 6mPa·s)、TC-5RW (商品名、信越化学工業 (株) 製) (20°Cにおける 2 重量%水溶液の粘度: 約 6mPa·s)、TC-5S (商品名、信越化学工業 (株) 製) (20°Cにおける 2 重量%水溶液の粘度: 約 15mPa·s)、メトローズ 60SH-50 (商品名、信越化学工

業（株）製）（20℃における2重量%水溶液の粘度：約50mPa·s）、メトローズ65SH-50（商品名、信越化学工業（株）製）（20℃における2重量%水溶液の粘度：約50mPa·s）、メトローズ90SH-100（商品名、信越化学工業（株）製）（20℃における2重量%水溶液の粘度：約100mPa·s）、メトローズ65SH-400（商品名、信越化学工業（株）製）（20℃における2重量%水溶液の粘度：約400mPa·s）、メトローズ90SH-400（商品名、信越化学工業（株）製）（20℃における2重量%水溶液の粘度：約400mPa·s）、メトローズ65SH-1500（商品名、信越化学工業（株）製）（20℃における2重量%水溶液の粘度：約1500mPa·s）、メトローズ60SH-4000（商品名、信越化学工業（株）製）（20℃における2重量%水溶液の粘度：約4000mPa·s）、メトローズ65SH-4000（商品名、信越化学工業（株）製）（20℃における2重量%水溶液の粘度：約4000mPa·s）、メトローズ90SH-4000（商品名、信越化学工業（株）製）（20℃における2重量%水溶液の粘度：約4000mPa·s）、メトローズ90SH-30000（商品名、信越化学工業（株）製）（20℃における2重量%水溶液の粘度：約30000mPa·s）などのヒドロキシプロピルメチルセルロース；

メトローズSM15（商品名、信越化学工業（株）製）（粘度：約15mPa·s、2重量%水溶液、20℃）、メトローズSM25（商品名、信越化学工業（株）製）（20℃における2重量%水溶液の粘度：約25mPa·s）、メトローズSM100（商品名、信越化学工業（株）製）（20℃における2重量%水溶液の粘度：約100mPa·s）、メトローズSM400（商品名、信越化学工業（株）製）（20℃における2重量%水溶液の粘度：約400mPa·s）、メトローズSM1500（商品名、信越化学工業（株）製）（20℃における2重量%水溶液の粘度：約1500mPa·s）、メトローズSM4000（商品名、信越化学工業（株）製）（20℃における2重量%水溶液の粘度：約4000mPa·s）、メトローズSM8000（商品名、信越化学工業（株）製）（20℃における2重量%水溶液の粘度：約8000mPa·s）などのメチルセルロース；

WSR N-12K（商品名、ユニオンカーバイド社製）（20℃における2重量%水溶液の粘度：400～800mPa·s）、WSR N-60K（商品名、ユニオンカーバイド社製）（20℃における2重量%水溶液の粘度：2000～4000mPa·s）、WSR 301（商品名、ユニオンカーバイド社製）（25℃における1重量%水溶液の粘度：1500～4500mPa·s）

）、WSR Coagulant（商品名、ユニオンカーバイド社製）（25℃における1重量%水溶液の粘度：4500～7500mPa·s）、WSR 303（商品名、ユニオンカーバイド社製）（25℃における1重量%水溶液の粘度：7500～10000mPa·s）、WSR 308（商品名、ユニオンカーバイド社製）（25℃における1重量%水溶液の粘度：10000～15000mPa·s）などのポリエチレンオキシド；

サンローズ F-150MC（商品名、日本製紙社製）（25℃における1重量%水溶液の粘度：1200～1800mPa·s）、サンローズ F-300MC（商品名、日本製紙社製）（25℃における1重量%水溶液の粘度：2500～3000mPa·s）、サンローズ F-1000MC（商品名、日本製紙社製）（25℃における1重量%水溶液の粘度：8000～12000mPa·s）などのカルボキシメチルセルロースナトリウム；

LH-11（商品名、信越化学工業（株）製）、LH-21（商品名、信越化学工業（株）製）、LH-31（商品名、信越化学工業（株）製）、LH-22（商品名、信越化学工業（株）製）、LH-32（商品名、信越化学工業（株）製）、LH-20（商品名、信越化学工業（株）製）、LH-30（商品名、信越化学工業（株）製）などの低置換度ヒドロキシプロピルセルロース；などが挙げられる。好ましくは、20℃における2重量%水溶液の粘度ないし25℃における1重量%水溶液の粘度が10mPa·s以上の高分子である。これら高分子は、2種類以上を適宜の割合で混合して用いてよい。

水不溶性または水難溶性の高分子としては、ブロックポリマー及びコポリマーが含まれる。水不溶性または水難溶性の高分子とは、37℃における水溶解度が0.1mg/mL未満のものをいう。例えば、カルナウバロウ、硬化ヒマシ油、硬化ナタネ油、ポリグリセリンなどの脂溶性基剤；セルロースエステル、アクリルポリマー、ポリビニルアセテート、ポリビニルクロリド、成分の少なくとも1つが上記高分子から選択される組成物、又はそれらの混合物等である。例えば、ポリビニルアセテート、ポリメチルメタクリレート、ポリ（ビニルクロリド、ビニルアルコール、ビニルアセテート）（ビニルクロリド、ビニルアルコール及びビニルアセテートのターポリマー）等である。また、例えば、エチルセルロース、セルロースアセテート、セルロースアセテートブチレート、セルロースアセテートプロピオネート、ニトロセルロース、ポリメチルメタクリレート、ポリ（エチルア

クリレート、メチルメタクリレート)、例えばオイドラギット NE (商品名、ローム・ファルマ社)、ポリエチレン、ポリイソブチレン、ポリ (エチルアクリレート、メチルメタクリレート、トリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロリド)、例えばオイドラギット RS、RL (商品名、ローム・ファルマ社)、成分の少なくとも 1 つが上記高分子から選択される組成物、又はそれらの混合物等であるが、それらに限定されない。市販のラテックス、シュードラテックス及びポリマーエマルションも被覆に使用できる。

本発明の好適な一実施態様では、被覆高分子は、メタクリル酸-メチルアクリレートコポリマー又はメタクリル酸-エチルアクリレートコポリマーである。

また、別的好適な一実施態様では、被覆高分子は、ポリ (エチルアクリレート、メチルメタクリレート、トリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロリド) である。

高分子の軟化温度を調整するために、被覆高分子に可塑剤を加えてもよい。軟化温度は、高分子の機械的性質を調節するための重要な因子である。適切な可塑剤の例は、クエン酸アセチルトリプチル、クエン酸アセチルトリエチル、ヒマシ油、ジアセチル化モノグリセリド、セバシン酸ジブチル、フタル酸ジエチル、グリセリン、モノ及びジアセチル化モノグリセリド、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、トリアセチン、クエン酸トリエチル等であるが、それらに限定されない。

生理活性物質を含有する核は、製剤技術分野で公知の慣用法に基づき製造することができる。核は錠剤、顆粒、細粒、ペレット、カプセル、結晶、ペースト状、液状等の形状をとり得るが、それらに限定されない。

核からの生理活性物質の放出性は、被覆層の非存在下で速放性であってもよいし、徐放性であってもよい。ここで「速放性」とは、日本薬局方溶出試験法第 2 法 (パドル法) を、適当な試験液 900 mL を用いてパドルの回転数 50 rpm の条件で実施した場合の試験開始 30 分後における組成物からの薬物溶出率が 80% 以上であること、あるいは、日本薬局方溶出試験法第 1 法 (回転バスケット法) を、適当な試験液 900 mL を用いてパドルの回転数 75 rpm の条件で実施した場合の試験開始 30 分後における組成物からの薬物溶出率が 80% 以上であることを意味し

、「徐放性」とは、前記と同様の条件下で日本薬局方溶出試験法第2法（パドル法）あるいは第1法（回転バスケット法）を実施した場合の、試験開始30分後における製剤からの薬物溶出率が80%未満であることをいう。また、試験液としては、製剤技術分野において慣用のもの、例えば水、緩衝液などが用いられる。

5 被覆層の非存在下における核からの生理活性物質の放出機構は特に限定されず、  
、生理活性物質が核から受動拡散により放出するもの、核の侵食に伴い生理活性物質を放出するもの、環境pHの変化に応答して生理活性物質を放出するもの、環境水分を取り込むことにより核内部が膨張しその内部圧力で生理活性物質を放出するもの、崩壊あるいは溶解により生理活性物質を即放出するものなどのはず  
10 れであってもよい。

ここで、「生理活性物質が組成物から受動拡散により放出する組成物」としては、例えば、前記した親水性高分子（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレンオキシドなど）を用いたマトリックス組成物、脂溶性基剤（例えば、カルナウバロウ、硬化ヒマシ油、硬化ナタネ油、ポリグリセリン脂肪酸エステルなど）を用いたマトリックス組成物、  
15 その他の放出制御性基剤（例えば、エチルセルロースなどのセルロース系高分子；アミノアルキルメタアクリレートコポリマー-RS、アクリル酸エチル-メタクリル酸メチル共重合体懸濁液〔オイドラギットNEなどのアクリル酸系高分子〕など）を用いたマトリックス組成物、などが挙げられる。

20 「製剤の侵食に伴い生理活性物質を放出する組成物」としては、例えばポリグリコール化グリセリド（例、Gelucire50/13（商品名、GATTEFOSSE社製）を含有するカプセルなどが挙げられる。

「環境pHの変化に応答して生理活性物質を放出する組成物」としては、例えば腸溶性基剤（例、メタアクリル酸コポリマー-L〔オイドラギットL（商品名、ロームファルマ社製）〕、メタアクリル酸コポリマー-LD〔オイドラギットL-30D55（商品名、ロームファルマ社製）〕、メタアクリル酸コポリマー-S〔オイドラギットS（商品名、ロームファルマ社製）〕などのアクリル酸系高分子）を用いたマトリックス組成物などが挙げられる。

「環境水分を取り込むことにより組成物内部が膨張しその内部圧力で生理活性

物質を放出する組成物」としては、例えばオロス(OROS)システム(商品名、アルザ社製)などが挙げられる。

「崩壊あるいは溶解により即放出される組成物(速放性組成物)」としては、例えば生理活性物質と薬理学的に許容される担体とを混合し、成型することによって得られる組成物が挙げられる。ここで、薬理学的に許容される担体としては、前記と同様のものが挙げられる。また、混合および成型は、製剤技術分野において慣用の方法にしたがって行われる。この成型物中の生理活性物質の分散様式は、均一分散でもよいし不均一分散でもよいが、均一分散が望ましい。

生理活性物質の放出機構としては、崩壊あるいは溶解により即放出される場合、すなわち速放性であることが好ましい。

生理活性物質を含む核は、上記製造法以外にも、例えば核の中心となる不活性担体粒子上に水、低級アルコール(例、メタノール、エタノールなど)等の適当な溶媒に分散あるいは溶解した高分子(例えば、ヒドロキシプロピルセルロース(例、HPC-SLなど)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(例、TC-5-RW、TC-5-EWなど)、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(例、L-HPC-32など)などをスプレーしながら、生理活性物質あるいはこれと賦形剤(例えば、マンニトール、結晶セルロースなど)、滑沢剤(例えば、タルク、軽質無水ケイ酸など)などの混合物を少量づつ溶液あるいは懸濁液としてスプレーまたは粉末として添加して行う転動造粒法、パンコーティング法、流動層コーティング法、溶融造粒法および押し出しマルメ法などによっても調製することができる。不活性担体粒子としては、例えば白糖、乳糖、澱粉、結晶セルロース、ワックス類で製造されたものが使用でき、その平均粒子径は約50μm～約1,500μmであるものが好ましい。

あるいは、生理活性物質に、例えば、上記の賦形剤、崩壊剤、結合剤または滑沢剤等を添加して混合(必要により、さらに練合)し、圧縮成型することにより、錠剤として調製することもできる。

生理活性物質が弱酸性～弱アルカリ性で比較的水溶解性が低い場合は、組成物からの溶出挙動の調節を目的として、上記と同様にpH調整剤やその他の溶解補助剤を添加してもよい。

被覆層の非存在下における核からの生理活性物質の放出性が徐放性である場合、好ましくは、上記した生理活性物質と親水性高分子とを含有するマトリックス組成物をそのまま核として適用することができる。

核中の生理活性物質含量は、生理活性物質の種類、核の大きさなどによって異なるが、例えば 1 重量%～90 重量%、好ましくは 5 重量%～85 重量%、より好ましくは 10 重量%～80 重量%である。

核が顆粒又は細粒の場合、その平均粒子径は、好ましくは約 50 ないし 2000  $\mu$ m、さらに好ましくは約 100 ないし約 1400  $\mu$ m である。

核が親水性高分子を含有する放出制御性マトリックス組成物である場合、核中の親水性高分子含量は、生理活性物質の含量、核の大きさ、親水性高分子の種類などによって異なるが、例えば 3 重量%～95 重量%、好ましくは 5 重量%～95 重量%、より好ましくは 10 重量%～90 重量%である。

本発明の膜被覆型放出制御組成物は、核の形態に応じて錠剤、顆粒、ペレット等の形態をとることができ、あるいはそれらを含有するカプセル剤等であってもよいが、それらに限定されない。

本発明の膜被覆型放出制御組成物は、上記のようにして得られた核を、被覆高分子の水性分散液もしくは非水性溶液（以下、「被覆液」ともいう）により被覆、乾燥することにより製造される。あるいは、例えば、多層錠や有核錠を調製する場合と同様の製剤技術分野において慣用の方法を用いて、被覆高分子を核の周囲に圧縮成型して被覆層として形成させることによっても製造される。

被覆液による核の被覆方法として、例えば噴霧コーティングする方法などが挙げられる。

乾燥後の被覆層の量は、核に対して約 0.01 重量%～約 500 重量%、好ましくは約 0.1 重量%～約 300 重量%、さらに好ましくは約 1 重量%～約 200 重量%である。

また、被覆層の膜厚は、約 1  $\mu$ m～約 10mm、好ましくは約 5  $\mu$ m～約 5mm である。

被覆液用の溶媒としては、水又は有機溶媒を単独あるいは両者の混液を用いることができる。混液を用いる際の水と有機溶媒との混合比（水／有機溶媒：重量比）は、1～100%の範囲で変化させることができる。該有機溶媒としては、被

覆高分子を溶解するものであれば特に限定されないが、上記のものが好ましく用いられる。しかしながら、水または水と有機溶媒との混液がより好ましく用いられる。この時、必要であれば被覆液中に安定化剤として酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸などの酸を加えてよい。

5 噴霧コーティングにより被覆する場合の操作は通常のコーティング法により実施することができ、具体的には、被覆液を例えば流動層コーティング法、パンコーティング法等により核にスプレーコーティングすることで実施することができる。この時必要であれば、タルク、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、軽質無水ケイ酸などを滑沢剤として、グリセリン脂肪酸エステル、硬化ヒマシ油、クエン酸トリエチル、セチルアルコール、ステアリルアルコールなどを可塑剤として添加してもよい。

被覆後、必要に応じてタルクや軽質無水ケイ酸などの帶電防止剤を混合してもよい。

被覆液中には、安定化剤として1以上のイオン性、非イオン性、又は高分子の界面活性剤を添加してもよい。適切な界面活性剤の例は、ジエタノールアミン、脂肪酸、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、モノエタノールアミン、ノノキシノール、オクトキシノール、オレイン酸、ポロクサマー、ポリオキシエチレン50ステアレート、ポリオキシ脂肪酸、ポリオキシル炭化水素エーテル、ポリソルベート（例えば、ポリソルベート80など）、ポビドン、脂肪酸塩、ラウリル硫酸ナトリウム、ソルビタンエステル、トロラミン等であるが、それらに限定されない。

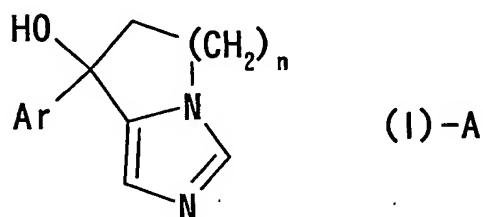
本発明の膜被覆型放出制御組成物は、上記した生理活性物質を含有する核を上記した高分子で上記の方法を用いて被覆することにより、経口投与後初期の胃付近での溶出に相当する酸性pH（例えば、pH1～3）における生理活性物質の即時溶出が抑制され、且つその後の小腸以後、特に小腸上部～小腸下部での溶出に相当する弱酸性～弱アルカリ性（例えば、pH5～8）において生理活性物質の溶出が長時間持続される。特に、放出制御膜の利用により投与後初期における溶出をより厳密に制御することが可能となる。

具体的には、本発明の膜被覆型放出制御組成物において、

1) 日本薬局方崩壊試験の第1液 900 mL を用いた日本薬局方溶出試験法第2法(パドル法、パドルの回転数 50 rpm、37°C)において、試験開始 15 分後における放出制御組成物からの生理活性物質の溶出率は 10%未満であり、

2) 日本薬局方崩壊試験の第2液 900 mL を用いた日本薬局方溶出試験法第2法(パドル法、パドルの回転数 50 rpm、37°C)において、試験開始 24 時間後における放出制御組成物からの生理活性物質の溶出率は 40%以上である。

また、具体的に本発明の膜被覆型放出制御組成物とは、(A) (1)式：



(式中、nは1ないし3の整数、Arは置換基を有していてよい芳香環を示す。)

10 で表される化合物もしくはその塩である生理活性物質および(2)ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ポリエチレンオキシド、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよび低置換度ヒドロキシプロピルセルロースから選ばれる親水性高分子を含有する核を、(B) (1)セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネートおよびメタクリル酸コポリマーから選ばれる腸溶コーティング剤、(2)ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、軽質無水ケイ酸、コロイドシリカ、合成ケイ酸アルミニウムおよびメタケイ酸アルミン酸マグネシウムから選ばれる滑沢剤および(3)クエン酸アセチルトリプチル、クエン酸アセチルトリエチル、ヒマシ油、ジアセチル化モノグリセリド、セバシン酸ジブチル、フタル酸ジエチル、グリセリン、モノ及びジアセチル化モノグリセリド、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、トリアセチンおよびクエン酸トリエチルから選ばれる可塑剤を含有する被覆層で被覆してなる放出制御組成物である。

本発明の放出制御組成物としては、(1) (+)-6-(7-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロ[1,2-c]イミダゾール-7-イル)-N-メチル-2-ナフタミドもしくはその塩、(2)ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、

メチルセルロース、ポリエチレンオキシド、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよび低置換度ヒドロキシプロピルセルロースから選ばれる親水性高分子、(3)乳糖、白糖、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスタチナトリウム、軽質無水ケイ酸および低置換度ヒドロキシプロピルセルロースから選ばれる崩壊剤、(4)ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、軽質無水ケイ酸、コロイドシリカ、合成ケイ酸アルミニウムおよびメタケイ酸アルミニ酸マグネシウムから選ばれる滑沢剤、(5)セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネートおよびメタクリル酸コポリマーから選ばれる腸溶コーティング剤、(6)α化デンプン、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、トレハロース、デキストリン、プルラン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびポリビニルピロリドンから選ばれる結合剤および(7)クエン酸アセチルトリプチル、クエン酸アセチルトリエチル、ヒマシ油、ジアセチル化モノグリセリド、セバシン酸ジブチル、フタル酸ジエチル、グリセリン、モノ及びジアセチル化モノグリセリド、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、トリアセチンおよびクエン酸トリエチルから選ばれる可塑剤を含有してなる放出制御組成物が好ましい具体例としてあげられる。また、(A)(1)(+)-(7-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-7-イル)-N-メチル-2-ナフタミドもしくはその塩および(2)ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ポリエチレンオキシド、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよび低置換度ヒドロキシプロピルセルロースから選ばれる親水性高分子を含有してなる核を、(B)(1)セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネートおよびメタクリル酸コポリマーから選ばれる腸溶コーティング剤、(2)ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、軽質無水ケイ酸、コロイドシリカ、合成ケイ酸アルミニウムおよびメタケ

イ酸アルミニン酸マグネシウムから選ばれる滑沢剤および(3)クエン酸アセチルトリプチル、クエン酸アセチルトリエチル、ヒマシ油、ジアセチル化モノグリセリド、セバシン酸ジブチル、フタル酸ジエチル、グリセリン、モノ及びジアセチル化モノグリセリド、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、トリアセチンおよびクエン酸トリエチルから選ばれる可塑剤を含有してなる被覆剤で被覆してなる放出制御組成物も好ましい具体例としてあげられる。

膜被覆型放出制御組成物は毒性が低く、副作用も少ないので、哺乳動物（例えば、ヒト、ウシ、ウマ、ブタ、イヌ、ネコ、サル、マウス、ラット等、特にヒト）に対して安全に経口投与することができ、特にステロイド  $C_{17,20}$  リアーゼを阻害することにより予防・治療効果が得られる上記の各種疾患、好ましくは前立腺癌や乳癌等の治療および予防薬として用いることができる。

膜被覆型放出制御組成物の投与量は、生理活性物質の種類、投与対象、その投与回数等によっても異なるが、例えば、成人の固形腫瘍患者（例えば、前立腺癌患者）に経口投与する場合の一日当たりの投与量は、生理活性物質の有効量として、通常、約 0.001 ないし約 500mg/kg 体重、好ましくは、約 0.1 ないし約 40mg/kg 体重、さらに好ましくは、約 0.5 ないし約 20mg/kg 体重である。

膜被覆型放出制御組成物は、他の薬効を有する生理活性物質と併用することによって、その効果をより一層増強させることができる。他の薬効を有する生理活性物質としては、上記した併用薬物と同様のものが好ましく例示される。併用薬物は別の医薬組成物として用いることもできるし、上記の放出制御組成物中に含めるように製して合剤とすることもできる。

併用薬物の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明の放出制御組成物中の生理活性物質と併用薬物の配合比は、投与対象、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば投与対象がヒトである場合、上記した生理活性物質 1 重量部に対し、併用薬物を 0.01～100 重量部用いればよい。

上記した本発明の放出制御組成物（裸のマトリックス組成物）および膜被覆型放出制御組成物（以下、両者を包括して「本発明の放出制御組成物」という）を、生理活性物質の放出性が速放性である被覆層で被覆することができる。該生理

活性物質は、本発明の放出制御組成物に含有される生理活性物質と同一であっても異なっていてもよい。異なる場合には、生理活性物質として上記の併用薬物などが好ましく例示される。

かかる構成により、本発明の放出制御組成物に経口投与後初期における速い薬物溶出性を付与することができる。

また、本発明の放出制御組成物は、1種以上の他の放出制御組成物と組み合わせて使用してもよく、その場合、単一剤であってもよいし、互いに独立した複数個の剤であってもよい。ここで、単一剤としては、2種以上の放出制御組成物が封入された単一のカプセル剤、複数の放出制御部分を有する多層錠などが挙げられる。

他の放出制御組成物に含有され、その放出が制御される生理活性物質は、本発明の放出制御組成物に含有される上記のいずれかの化合物と同一であってもよいし、異なっていてもよい。

他の放出制御組成物に含有される生理活性物質が本発明の放出制御組成物に含有される生理活性物質と異なる場合は、薬効の相加あるいは相乗効果、あるいは副作用軽減等を目的とする合剤となるものが好ましい。作用部位が同じであっても異なってもよいが同様の薬効を示す生理活性物質の組み合わせ、あるいは生理活性物質の血中安定性を保持するためにもう一方の生理活性物質で失活因子を阻害、競合する組み合わせ、あるいは生理活性物質の代謝を回避、遅延するためにもう一方の生理活性物質で代謝因子を阻害する組み合わせなどが挙げられる。

また、他の放出制御組成物に含有される生理活性物質の放出により、本発明の放出制御組成物に含有される生理活性物質の消化管内での安定化、溶解速度の最適化、吸収率改善などを期待する組み合わせも好ましい。

好ましくは、他の放出制御組成物に含有される生理活性物質は酸性条件下で高い水溶解性を示すものであり、具体的には、溶解度（局方1液、37℃）が約0.1mg/mL以上、好ましくは約0.5mg/mL以上、より好ましくは約1mg/mL以上のものである。

より好ましくは、他の放出制御組成物に含有される生理活性物質は、本発明の放出制御組成物に含有される生理活性物質と同一の物質、即ち、上記した式(I)-

A で表される化合物もしくはその塩である。

上述の通り、本発明の放出制御組成物は、経口投与後初期の胃付近での溶出に相当する酸性 pH (例えば、pH1~3) における生理活性物質の即時溶出が抑制され、且つその後の小腸以後、特に小腸上部~小腸下部での溶出に相当する弱酸性 5 ~弱アルカリ性 (例えば、pH5~8) において生理活性物質の溶出が長時間持続されている。したがって、他の放出制御組成物が本発明の放出制御組成物に含有される生理活性物質と同一の物質を含有する場合、当該他の放出制御組成物として、例えば、胃~十二指腸付近での即時溶出を実現するための速放性の組成物および/または大腸付近での溶出性を向上させるための時限放出型放出制御組成物など 10 を用いることにより、消化管内での一様な薬物溶出・薬物吸収を実現することができる。

すなわち、本発明の放出制御組成物と、本発明の放出制御組成物に含有される生理活性物質と同一の生理活性物質を含有する 1 種以上の他の放出制御組成物とを組み合わせてなる本発明の組成物 (以下、「本発明の混合放出制御組成物」と 15 もいう) は、以下の溶出特性を有する。

- 1) 日本薬局方崩壊試験の第 1 液 900 mL を用いた日本薬局方溶出試験法第 2 法 (パドル法、パドルの回転数 50 rpm、37°C) において、試験開始 15 分後における放出制御組成物からの生理活性物質の溶出率が 10%未満である
- 2) 日本薬局方崩壊試験の第 2 液 900 mL を用いた日本薬局方溶出試験法第 2 法 20 (パドル法、パドルの回転数 50 rpm、37°C) において、試験開始 24 時間後における放出制御組成物からの生理活性物質の溶出率が 20%以上である

また、本発明の混合放出制御組成物は、少なくとも 1 つの他の放出制御組成物中の生理活性物質の放出速度や放出タイミングが異なればよい。例えば放出制御膜などによる時限放出型の放出制御組成物であって、該膜の崩壊や溶解後に速やかに核中の生理活性物質が溶出する場合をも包含する。したがって、当該他の放出制御組成物は、生理活性物質を含有する核を、pH 依存型または溶解遅延型の水溶解性を示す高分子を含有する被覆層で被覆してなるものであってもよい。pH 依存型または溶解遅延型の水溶解性を示す高分子としては、上記と同様のものを好ましく用いることができるが、例えば、オイドラギット L-100、S-100、FS (

商品名、ローム・ファーマ社)などが挙げられる。

### 実施例

以下に、参考例、比較例、実施例および実験例を挙げて本発明をより具体的に  
5 説明するが、これらは単なる例示であって、本発明の範囲を何ら限定するもので  
はない。

尚、以下の参考例、比較例および実施例には、生理活性物質として(+)-(7-  
ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-7-イル)-N-メチル-2-  
ナフタミド(以後、化合物Aと称する)を用いた。

10 また、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキ  
シプロピルメチルセルロース、ポリエチレングリコール6000、赤色三二酸化鉄  
、酸化チタンとしては、第十四改正日本薬局方適合品を用いた。

#### 比較例1

化合物A、D-マンニトール、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC-  
15 11)、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC-L)、ステアリン酸マグネシウム、ヒド  
ロキシプロピルメチルセルロース2910(TC-5)、ポリエチレングリコール8000、  
酸化チタン及び三二酸化鉄を下記の量で粉末混合し、約300mgづつを秤量・打錠  
して100mgの化合物Aを含有する直径約10mmの速放錠(比較製剤1)を得た。

化合物A	100	mg
20 D-マンニトール	133.5	mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	42	mg
ヒドロキシプロピルセルロース	6.5	mg
ステアリン酸マグネシウム	3	mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910	10.416	mg
25 ポリエチレングリコール8000	2.1	mg
酸化チタン	1.4	mg
三二酸化鉄	0.084	mg

#### 実施例1

化合物A約3.2g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(TC-5MW)約6.4gお

およびステアリン酸マグネシウム約 96 mg を粉末混合し、約 303 mg づつを秤量し、打錠圧 2.5 ton/cm<sup>2</sup>で直径 9mm、7.5R の形状に打錠した（製剤 1）。

#### 実施例 2

化合物 A 約 3.2 g、ポリエチレンオキサイドポリマー（ポリオックス COAG）約 5 1.28 g、ポリエチレングリコール（PEG6000）約 5.12 g およびステアリン酸マグネシウム約 96 mg を粉末混合し、約 303 mg づつを秤量し、打錠圧 2.5 ton/cm<sup>2</sup>で直径 9mm、7.5R の形状に打錠した（製剤 2）。

#### 実施例 3

化合物 A 約 3.2 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（メトローズ 90SH-10 4000）約 1.28 g、ポリエチレングリコール（PEG6000）約 5.12 g およびステアリン酸マグネシウム約 96 mg を粉末混合し、約 303 mg づつを秤量し、打錠圧 2.5 ton/cm<sup>2</sup>で直径 9 mm、7.5R の形状に打錠した（製剤 3）。

#### 実施例 4

比較例 1 および実施例 1～3 で得られた錠剤のコーティングを以下のように実施した。

精製水約 236 g に可塑剤としてポリエチレングリコール 6000 を約 4 g、次いでポリソルベート 80 を約 1.4 g 溶解後、滑沢剤であるタルク約 12 g を均一に分散した。この液にメタクリル酸コポリマーの溶解液であるオイドラギット（Eudragit）L-30D-55（商品名）を約 144 g 添加し、コーティング液とした。次いで、上記製剤調製例 1～4 で得られた錠剤について、ハイコーティング（FREUND 社製、HCT-MINI）を用い、給気温度約 70℃、ドラム回転数 30rpm、スプレー圧約 0.1 MPa、コーティング液注入速度約 1.8 g/min の条件で、合計約 300 g の錠剤に対しコーティング液として約 99 g、固形量として約 15 g を約 1 時間かけてコーティングした。コーティング操作による各ロットの 14 錠分の重量増加は以下の様であり、コーティング成分が錠剤表面を被覆していることを確認した。

比較製剤 1 : 4.198 g → 4.543 g (製剤 4)

製 剤 1 : 4.265 g → 4.547 g (製剤 5)

製 剤 2 : 4.213 g → 4.529 g (製剤 6)

製 剤 3 : 4.225 g → 4.530 g (製剤 7)

コーティングされた錠剤の製剤番号を上記の通り製剤4～7とした。

### 参考例1

顆粒の調製を以下のように行った。

精製水約 1128 mL に低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L-HPC-32W) を  
5 約 19.2 g 添加分散後、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC-SL) 約 19.2 g を添  
加分散した。得られたポリマー分散液に化合物Aを約 120 g 均一に分散させコー  
ティング液とした。核粒子としてセルフィア CP-305 約 72 g に対し、上記で調製  
した化合物A含有コーティング液をコーティング装置 (SPIR-A-FLOW) を用いて  
約 1126 g をコーティングした。コーティング条件は、INLET 温度を約 60°C、ス  
10 プレー圧を約 1 kgf/cm<sup>2</sup>、exhaust air 目盛 100、BED 圧を約 250 mmHg、ロータ  
ー回転数を約 300 rpm、スプレー注入速度を約 2～8g/分、スプレー位置を下部と  
した。コーティング操作終了後 1000 μm の篩で篩過し、通過した顆粒を更に 500  
μm の篩で篩過して篩上に残った顆粒について回収し、約 24 時間 40°Cで真空乾  
燥した。乾燥後得られた顆粒 (参考製剤1) の重量は約 170g で、化合物Aの含  
15 量は顆粒の約 44.8 重量%であった。

### 実施例5

参考例1で得られた顆粒のコーティングを以下のように行った。

エタノール約 388.8 g と精製水約 43.2 mL との混液にクエン酸トリエチルを約  
3 g 溶解後、親水性高分子であるオイドラギット S-100 を約 30 g 溶解した。得  
20 られたポリマー溶液にタルクを約 15 g 均一に分散させコーティング液とした。

参考例1で得られた化合物A含有顆粒 (参考製剤1) 約 70 g に対し、上記で調  
製した親水性高分子含有コーティング液をコーティング装置 (SPIR-A-FLOW) を  
用いて約 331 g をコーティングした。コーティング条件は、INLET 温度を約 40°C  
、スプレー圧を約 1 kgf/cm<sup>2</sup>、exhaust air 目盛 100、BED 圧を約 250 mmHg、ロ  
25 ッター回転数を約 150 rpm、スプレー注入速度を約 2～3g /分、スプレー位置を  
下部とした。コーティング操作終了後 1000 μm の篩で篩過し、通過した顆粒を更  
に 500 μm の篩で篩過して篩上に残った顆粒について回収し、約 24 時間 40°Cで  
真空乾燥した。乾燥後得られた顆粒 (製剤8) の重量は約 97 g で、薬物含量は  
顆粒の約 32.8 重量%であった。

### 実施例 6

参考例 1 で得られた顆粒のコーティングを以下のように行った。

エタノール約 388.8 g と精製水約 43.2 mL との混液にクエン酸トリエチルを約 3 g 溶解後、親水性高分子であるオイドラギット L-100 を約 30g 溶解した。得られたポリマー溶液にタルクを約 15g 均一に分散させコーティング液とした。参考例 1 で得られた化合物 A 含有顆粒（参考製剤 1）約 70g に対し、上記で調製した親水性高分子含有コーティング液をコーティング装置（SPIR-A-FLOW）を用いて約 331 g をコーティングした。コーティング条件は、INLET 温度を約 40°C、スプレー圧を約 1kgf/cm<sup>2</sup>、exhaust air 目盛 85-97、BED 圧を約 250 mmHg、ローター回転数を約 150 rpm、スプレー注入速度を約 2~3 g/分、スプレー位置を下部とした。コーティング操作終了後 1000 μm の篩で篩過し、通過した顆粒を更に 500 μm の篩で篩過して篩上に残った顆粒について回収し、約 24 時間 40°C で真空乾燥した。乾燥後得られた顆粒（製剤 9）の重量は約 101 g で、薬物含量は顆粒の約 33.5 重量% であった。

### 実施例 7

参考例 1、実施例 5 および 6 で得られた顆粒について、化合物 A 含量が 100 mg となるように参考製剤 1 / 製剤 8 / 製剤 9 の混合比を 1/6/3（化合物 A 量として）となるように混合し、1 号カプセルに封入し、製剤 10 を得た。

### 実施例 8

実施例 5 および 6 で得られた顆粒について、化合物 A 含量が 50 mg となるように製剤 8 / 製剤 9 の混合比を 3/1（化合物 A 量として）となるように混合し、3 号カプセルに封入し、製剤 11 を得た。

### 実施例 9

化合物 A 約 3 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（メトローズ 60SH-4000）約 600 mg、ポリエチレングリコール（PEG6000）約 3.3 g、クエン酸約 1.5 g、マンニトール約 600 mg およびステアリン酸マグネシウム約 90 mg を粉末混合し、約 303 mg づつを秤量し、打錠圧 2.5 ton/cm<sup>2</sup> で直径 9 mm、7.5R の形状に打錠し、製剤 12 を得た。

### 実施例 10

実施例 9 で得られた錠剤のコーティングを以下のように実施した。

精製水約 147 g に可塑剤としてポリエチレングリコール 6000 を約 2.5 g、次いでポリソルベート 80 を約 0.9 g 溶解後、滑沢剤であるタルク約 7.5 g を均一に分散した。この液にメタクリル酸コポリマーの溶解液であるオイドラギット 5 (Eudragit) L-30D-55 (商品名) を約 90 g 添加し、コーティング液とした。次いで、製剤 1 2 について、ハイコーティング (FREUND 社製、HCT-MINI) を用い、給気温度約 70°C、ドラム回転数 30 rpm、スプレー圧約 0.1 MPa、コーティング液注入速度約 1.8 g/min の条件で、合計約 300 g の錠剤に対しコーティング液として約 80 g、固形量として約 12.2 g を約 44 分かけてコーティングした。コーティング操作による 10 錠分の重量増加は、約 3.047 g から約 3.289 g になり、コーティング成分が錠剤表面を被覆していることを確認し、製剤 1 3 とした。

### 実施例 1 1

実施例 9 で得られた錠剤のコーティングを以下のように実施した。

精製水約 81 g に可塑剤としてクエン酸トリエチルを約 3.6 g を溶解し、次いで滑沢剤であるタルク約 5.4 g を均一に分散した。この液にアミノアルキルメタアクリレートコポリマーの溶解液であるオイドラギット (Eudragit) RL-30D (商品名) および RS-30D (商品名) をそれぞれ約 30 g 添加し、コーティング液とした。次いで、製剤 1 2 について、ハイコーティング (FREUND 社製、HCT-MINI) を用い、給気温度約 50°C、ドラム回転数 30 rpm、スプレー圧約 0.1 MPa、コーティング液注入速度約 1.8 g/min の条件で、合計約 300 g の錠剤に対しコーティング液として約 60 g、固形量として約 10.8 g を約 33 分かけてコーティングした。コーティング操作による 10 錠分の重量増加は、約 3.042 g から約 3.228 g になり、コーティング成分が錠剤表面を被覆していることを確認し、製剤 1 4 とした。

。

### 25 参考例 2

顆粒の調製を以下のように行った。

精製水約 1176 mL にマンニトールを約 7.2 g 溶解後、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC-SL) 約 19.2 g を添加分散し、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L-HPC-32W) を約 19.2 g 添加分散した。得られたポリマー分散液に化合物 A を約 120 g

均一に分散させコーティング液とした。核粒子としてセルフィアCP-507約72 gに対し、上記で調製した化合物A含有コーティング液を転動流動層コーティング装置(SPIR-A-FLOW)を用いて約1174 gをコーティングした。コーティング条件は、inlet温度を約60°C、スプレー圧を約1kgf/cm<sup>2</sup>、exhaust air目盛100、BED圧を約250 mmHg、ローター回転数を約100 rpm、スプレー注入速度を約2~8g/分、スプレー位置を下部側方とした。コーティング操作終了後1180 μmの篩で篩過し、通過した顆粒を更に710 μmの篩で篩過して篩上に残った顆粒について回収した。得られた顆粒(参考製剤2)の重量は約190 gで、化合物Aの含量は顆粒の約49重量%であった。

#### 10 参考例3

顆粒の調製を以下のように行った。

精製水約607.2 mLにマンニトールを約6.6 g溶解後、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(TC-5-EW)約17.6 gを添加分散し、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC-32W)を約17.6 g添加分散した。得られたポリマーフィルムに化合物Aを約110 g均一に分散させコーティング液とした。核粒子としてセルフィアCP-507約72 gに対し、上記で調製した化合物A含有コーティング液を転動流動層コーティング装置(SPIR-A-FLOW)を用いて約725 gをコーティングした。コーティング条件は、inlet温度を約60°C、スプレー圧を約1kgf/cm<sup>2</sup>、exhaust air目盛100、BED圧を約300 mmHg、ローター回転数を約100 rpm、スプレー注入速度を約8 g/分、スプレー位置を下部側方とした。コーティング操作終了後1180 μmの篩で篩過し、通過した顆粒を更に710 μmの篩で篩過して篩上に残った顆粒について回収した。得られた顆粒(参考製剤3)の重量は約200 gであった。

#### 参考例4

顆粒の調製を以下のように行った。

精製水約619.5 mLに結晶セルロース(PH101)を約6.6 g添加分散後、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(TC-5-EW)約17.6 gを添加分散し、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC-32W)を約17.6 g添加分散し、さらに軽質無水ケイ酸(アエロジル)を約3.1 g添加分散した。得られたポリマーフィルムに化合物Aを約110 g均一に分散させコーティング液とした。核粒子としてセルフィアCP-507約72 gに

対し、上記で調製した化合物A含有コーティング液を転動流動層コーティング装置 (SPIR-A-FLOW) を用いて約739 gをコーティングした。コーティング条件は、inlet 温度を約60°C、スプレー圧を約1 kgf/cm<sup>2</sup>、exhaust air目盛100、BED圧を約300 mmHg、ローター回転数を約100 rpm、スプレー注入速度を約8g/分、スプレー位置 5 を下部側方とした。コーティング操作終了後1180 μmの篩で篩過し、通過した顆粒を更に710 μmの篩で篩過して篩上に残った顆粒について回収した。得られた顆粒 (参考製剤4) の重量は約200 gであった。

### 実施例12

参考例2で得られた顆粒のコーティングを以下のように行った。

10 エタノール約763.4 gと精製水約84.8 mLとの混液にクエン酸トリエチルを約5.9 g溶解後、オイドラギットS-100を約44.2 g、オイドラギットL-100を約14.7 gそれぞれ溶解した。得られたポリマー溶液にタルクを約29.5 g均一に分散させコーティング液とした。参考例2で得られた化合物A含有顆粒 (参考製剤2) 約170 gに 対し、上記で調製した高分子含有コーティング液を転動流動層コーティング装置 15 (SPIR-A-FLOW) を用いて約900 gをコーティングした。コーティング条件は、inlet 温度を約40°C、スプレー圧を約1 kgf/cm<sup>2</sup>、exhaust air目盛100、BED圧を約290 mmHg、ローター回転数を約100 rpm、スプレー注入速度を約4~5 g/分、スプレー 20 位置を下部側方とした。コーティング操作終了後1400 μmの篩で篩過し、通過した顆粒を更に850 μmの篩で篩過して篩上に残った顆粒について回収した。得られた顆粒 (製剤15) の重量は約237 gで、薬物含量は顆粒の約32重量%であった。

### 実施例13

実施例12で得られた顆粒について、化合物A含量が50 mgとなるように製剤 15を3号カプセルに封入し、製剤16を得た。

### 実施例14

25 参考例3で得られた顆粒のコーティングを以下のように行った。

エタノール約285.8 gと精製水約31.8 mLとの混液にクエン酸トリエチルを約2.2 g溶解後、オイドラギットS-100を約16.5 g、オイドラギットL-100を約5.5 gそれぞれ溶解した。得られたポリマー溶液にタルクを約11.0 g均一に分散させコーティング液とした。参考例3で得られた化合物A含有顆粒 (参考製剤3) 約70 g

に対し、上記で調製した高分子含有コーティング液を転動流動層コーティング装置(SPIR-A-FLOW)を用いて約370 gをコーティングした。コーティング条件は、inlet温度を約40°C、スプレー圧を約1 kgf/cm<sup>2</sup>、exhaust air目盛100、BED圧を約300 mmHg、ローター回転数を約100 rpm、スプレー注入速度を約4~5 g/分、スプレー位置を下部側方とした。コーティング操作終了後1400 μmの篩で篩過し、通過した顆粒を更に850 μmの篩で篩過して篩上に残った顆粒について回収した。得られた顆粒(製剤17)の重量は約85 gで、薬物含量は顆粒の約33重量%であった。

### 実施例15

参考例4で得られた顆粒のコーティングを以下のように行った。

エタノール約285.8 gと精製水約31.8 mLとの混液にクエン酸トリエチルを約2.2 g溶解後、オイドラギットS-100を約16.5 g、オイドラギットL-100を約5.5 gそれぞれ溶解した。得られたポリマー溶液にタルクを約11.0 g均一に分散させコーティング液とした。参考例3で得られた化合物A含有顆粒(参考製剤4)約70 gに対し、上記で調製した高分子含有コーティング液を転動流動層コーティング装置(SPIR-A-FLOW)を用いて約370 gをコーティングした。コーティング条件は、inlet温度を約40°C、スプレー圧を約1 kgf/cm<sup>2</sup>、exhaust air目盛100、BED圧を約300 mmHg、ローター回転数を約100 rpm、スプレー注入速度を約4~5 g/分、スプレー位置を下部側方とした。コーティング操作終了後1400 μmの篩で篩過し、通過した顆粒を更に850 μmの篩で篩過して篩上に残った顆粒について回収した。得られた顆粒(製剤18)の重量は約85 gで、薬物含量は顆粒の約32重量%であった。

### 実験例1

実施例4で得られたコーティング錠剤(製剤4)をビーグル犬(雄、体重約10 kg)に経口投与し、その後の化合物Aの血漿中濃度推移を調べた。比較として、比較例1で得られた錠剤(比較製剤1)を同様にビーグル犬に経口投与し、その後の化合物Aの血漿中濃度推移を調べた。その結果を図1に示す。

図1に示すように、本発明の放出制御組成物により生理活性成分(化合物A)の血中濃度持続性が得られた。

## 実験例 2

実施例 4 で得られたコーティング錠剤（製剤 5～7）をビーグル犬（雄、体重約 10 kg）に経口投与し、その後の化合物 A の血漿中濃度推移を調べた。その結果を図 2 に示す。

5 図 2 に示すように、本発明の放出制御組成物により生理活性成分（化合物 A）の血中濃度持続性が得られた。

## 実験例 3

実施例 7 で得られたカプセル剤（製剤 10）をビーグル犬（雄、体重約 10 kg）に経口投与し、その後の化合物 A の血漿中濃度推移を調べた。その結果を図 3 10 に示す。

図 3 に示すように、本発明の放出制御組成物により生理活性成分（化合物 A）の血中濃度持続性が得られた。

## 実験例 4

実施例 8 で得られたカプセル剤（製剤 11）をカニクイザル（雄、体重約 4 kg 15）に経口投与し、その後の化合物 A の血漿中濃度推移を調べた。その結果を図 4 に示す。

図 4 に示すように、本発明の放出制御組成物により生理活性成分（化合物 A）の血中濃度持続性が得られた。

## 実験例 5

20 実施例 10 および 11 で得られたコーティング錠剤（製剤 13、14）をビーグル犬（雄、体重約 10 kg）に経口投与し、その後の化合物 A の血漿中濃度推移を調べた。その結果を図 5 に示す。

図 5 に示すように、本発明の放出制御組成物により生理活性成分（化合物 A）の血中濃度持続性が得られた。

## 25 実験例 6

実施例 13 で得られたカプセル剤（製剤 16）をカニクイザル（雄、体重約 4 kg）に経口投与し、その後の化合物 A の血漿中濃度推移を調べた。その結果を図 6 に示す。

図 6 に示すように、本発明の放出制御組成物により生理活性成分（化合物 A）

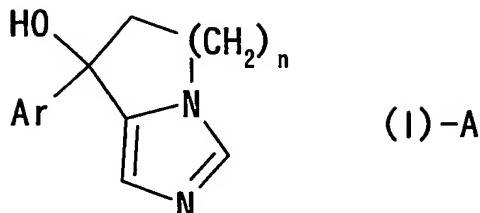
の血中濃度持続性が得られた。

#### 産業上の利用可能性

本発明によれば、血中濃度持続性が顕著に改善された、ステロイド  $C_{17,20}$  リア  
5 一ゼ阻害活性を有するイミダゾール誘導体の経口投与用放出制御組成物が提供さ  
れる。

## 請求の範囲

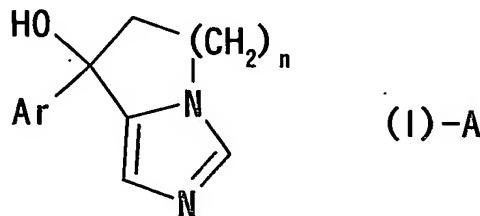
## 1. 式：



(式中、n は 1 ないし 3 の整数、Ar は置換基を有していてもよい芳香環を示す。

5 ) で表される化合物もしくはその塩である生理活性物質と、親水性高分子とを含有する経口投与用放出制御組成物。

## 2. 式：



(式中、n は 1 ないし 3 の整数、Ar は置換基を有していてもよい芳香環を示す。

10 ) で表される化合物もしくはその塩である生理活性物質を含有する核を、高分子を含有する被覆層で被覆してなる経口投与用放出制御組成物。

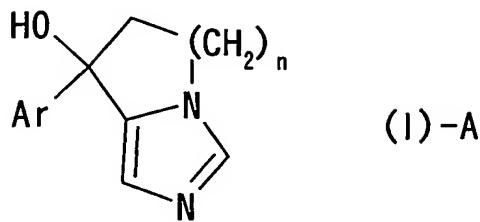
3. 日本薬局方崩壊試験の第 1 液に対する生理活性物質の溶解度 (37°C) が約 0.1 mg/mL 以上である、請求項 1 または 2 記載の放出制御組成物。

4. 以下の溶出特性を有することを特徴とする請求項 1 記載の放出制御組成物：

15 1) 日本薬局方崩壊試験の第 1 液 900 mL を用いた日本薬局方溶出試験法第 2 法 (パドル法、パドルの回転数 50 rpm、37°C) において、試験開始 15 分後における放出制御組成物からの生理活性物質の溶出率が 40% 未満である、および

2) 日本薬局方崩壊試験の第 2 液 900 mL を用いた日本薬局方溶出試験法第 2 法 (パドル法、パドルの回転数 50 rpm、37°C) において、試験開始 24 時間後における放出制御組成物からの生理活性物質の溶出率が 40% 以上である。

20 5. (1)式：



(式中、nは1ないし3の整数、Arは置換基を有していてもよい芳香環を示す。)で表される化合物もしくはその塩である生理活性物質、

(2)ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ポリエチレンオキシド、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよび低置換度ヒドロキシプロピルセルロースから選ばれる親水性高分子および

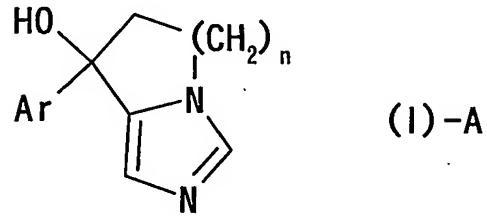
5 (3)ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、軽質無水ケイ酸、コロイドシリカ、合成ケイ酸アルミニウムおよびメタケイ酸アルミニ酸マグネシウムから選ばれる滑沢剤を含有する経口投与用放出制御組成物。

6. 以下の溶出特性を有することを特徴とする請求項2記載の放出制御組成物：

1) 日本薬局方崩壊試験の第1液900 mLを用いた日本薬局方溶出試験法第2法(パドル法、パドルの回転数50 rpm、37°C)において、試験開始15分後における放出制御組成物からの生理活性物質の溶出率が10%未満である、および

15 2) 日本薬局方崩壊試験の第2液900 mLを用いた日本薬局方溶出試験法第2法(パドル法、パドルの回転数50 rpm、37°C)において、試験開始24時間後における放出制御組成物からの生理活性物質の溶出率が40%以上である。

7. (A) (1)式：



20 (式中、nは1ないし3の整数、Arは置換基を有していてもよい芳香環を示す。)で表される化合物もしくはその塩である生理活性物質および

(2)ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ポリエチレンオキシド、カルボキシメチルセルロースナトリウム

ムおよび低置換度ヒドロキシプロピルセルロースから選ばれる親水性高分子を含有する核を、

(B) (1)セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネットおよびメタク

5 リル酸コポリマーから選ばれる腸溶コーティング剤、

(2)ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、軽質無水ケイ酸、コロイドシリカ、合成ケイ酸アルミニウムおよびメタケイ酸アルミン酸マグネシウムから選ばれる滑沢剤および

(3)クエン酸アセチルトリプチル、クエン酸アセチルトリエチル、ヒマシ油、ジアセチル化モノグリセリド、セバシン酸ジブチル、フタル酸ジエチル、グリセリン、モノ及びジアセチル化モノグリセリド、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、トリアセチンおよびクエン酸トリエチルから選ばれる可塑剤を含有する被覆層で被覆してなる経口投与用放出制御組成物。

8. 被覆層の非存在下における生理活性物質の放出性が速放性である、請求項 2 記載の放出制御組成物。

9. 核が親水性高分子をさらに含んでなる放出制御性マトリックスである、請求項 2 記載の放出制御組成物。

10. 親水性高分子の含有量が約3重量%～約95重量%である、請求項 1 または 9 記載の放出制御組成物。

11. 被覆層中の高分子がpH依存型または溶解遅延型の水溶解性を示す、請求項 2 記載の放出制御組成物。

12. 被覆層中の高分子が水不溶性または水難溶性である、請求項 2 記載の放出制御組成物。

13. 請求項 1 または 2 記載の放出制御組成物を、該放出制御組成物に含有される生理活性物質と同一もしくは異なる生理活性物質を含有し、且つ該生理活性物質の放出性が速放性である被覆層で被覆してなる放出制御組成物。

14. 前立腺癌または乳癌の予防または治療用である請求項 1 または 2 記載の放出制御組成物。

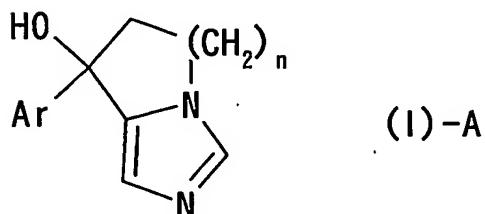
15. 請求項 1 または 2 記載の放出制御組成物と、該放出制御組成物とは生理活

性物質の放出速度が異なる1種以上の他の放出制御組成物とを組み合わせてなる組成物。

16. 他の放出制御組成物が、日本薬局方崩壊試験の第1液に対する溶解度(37°C)が約0.1 mg/mL以上である生理活性物質を含有する請求項15記載の組成物

5

17. 他の放出制御組成物中の生理活性物質が、式:



(式中、nは1ないし3の整数、Arは置換基を有していてもよい芳香環を示す。)で表される化合物もしくはその塩である請求項16記載の組成物。

18. 以下の溶出特性を有することを特徴とする請求項17記載の組成物:

1) 日本薬局方崩壊試験の第1液900 mLを用いた日本薬局方溶出試験法第2法(パドル法、パドルの回転数50 rpm、37°C)において、試験開始15分後における放出制御組成物からの生理活性物質の溶出率が10%未満である、および

15 2) 日本薬局方崩壊試験の第2液900 mLを用いた日本薬局方溶出試験法第2法(パドル法、パドルの回転数50 rpm、37°C)において、試験開始24時間後における放出制御組成物からの生理活性物質の溶出率が20%以上である。

19. 他の放出制御組成物中の生理活性物質の放出性が速放性である請求項15記載の組成物。

20. 他の放出制御組成物が、生理活性物質を含有する核を、pH依存型または溶解遅延型の水溶解性を示す高分子を含有する被覆層で被覆してなることを特徴とする、請求項15記載の組成物。

21. 前立腺癌または乳癌の予防または治療用である請求項15記載の組成物。

22.

(1) (+)-6-(7-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-7-イル)-N-メチル-2-ナフタミドもしくはその塩、  
25 (2) ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メ

チルセルロース、ポリエチレンオキシド、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよび低置換度ヒドロキシプロピルセルロースから選ばれる親水性高分子、

5 (3) 乳糖、白糖、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスタチナトリウム、軽質無水ケイ酸および低置換度ヒドロキシプロピルセルロースから選ばれる崩壊剤、

(4) ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、軽質無水ケイ酸、コロイドシリカ、合成ケイ酸アルミニウムおよびメタケイ酸アルミニ酸マグネシウムから選ばれる滑沢剤、

10 (5) セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネートおよびメタクリル酸コポリマーから選ばれる腸溶コーティング剤、

(6)  $\alpha$ 化デンプン、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、トレハロース、デキストリン、プルラン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびポリビニルピロリドンから選ばれる結合剤および

15 (7) クエン酸アセチルトリプチル、クエン酸アセチルトリエチル、ヒマシ油、ジアセチル化モノグリセリド、セバシン酸ジブチル、フタル酸ジエチル、グリセリン、モノ及びジアセチル化モノグリセリド、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、トリアセチンおよびクエン酸トリエチルから選ばれる可塑剤を含有してなる経口投与用放出制御組成物。

### 23.

(A) (1) (+)-6-(7-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-7-イル)-N-メチル-2-ナフタミドもしくはその塩および  
25 (2) ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ポリエチレンオキシド、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよび低置換度ヒドロキシプロピルセルロースから選ばれる親水性高分子を含有する核を、

(B) (1) セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネットおよびメタクリル酸コポリマーから選ばれる腸溶コーティング剤、  
5 (2) ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、軽質無水ケイ酸、コロイドシリカ、合成ケイ酸アルミニウムおよびメタケイ酸アルミニ酸マグネシウムから選ばれる滑沢剤および  
10 (3) クエン酸アセチルトリプチル、クエン酸アセチルトリエチル、ヒマシ油、ジアセチル化モノグリセリド、セバシン酸ジブチル、フタル酸ジエチル、グリセリン、モノ及びジアセチル化モノグリセリド、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、トリアセチンおよびクエン酸トリエチルから選ばれる可塑剤を含有する被覆層で被覆してなる経口投与用放出制御組成物。

1/6

図 1

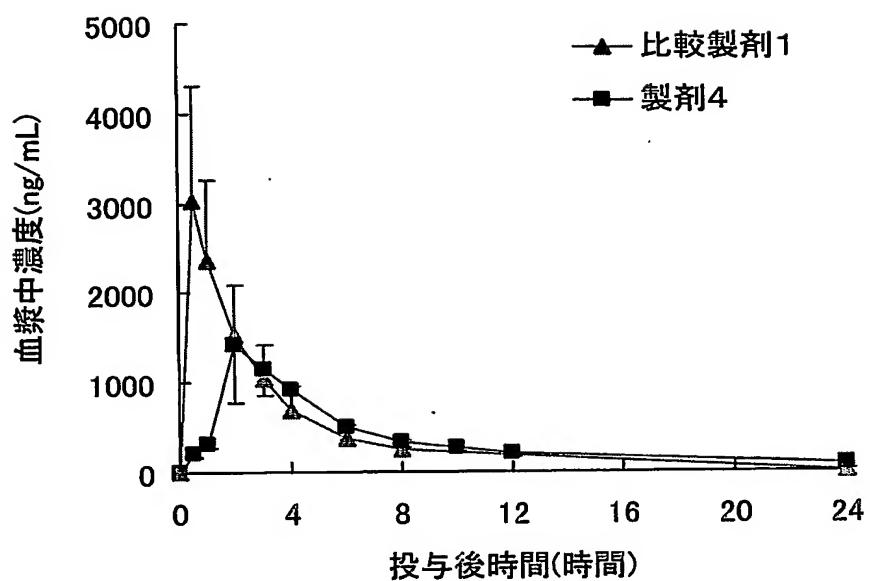
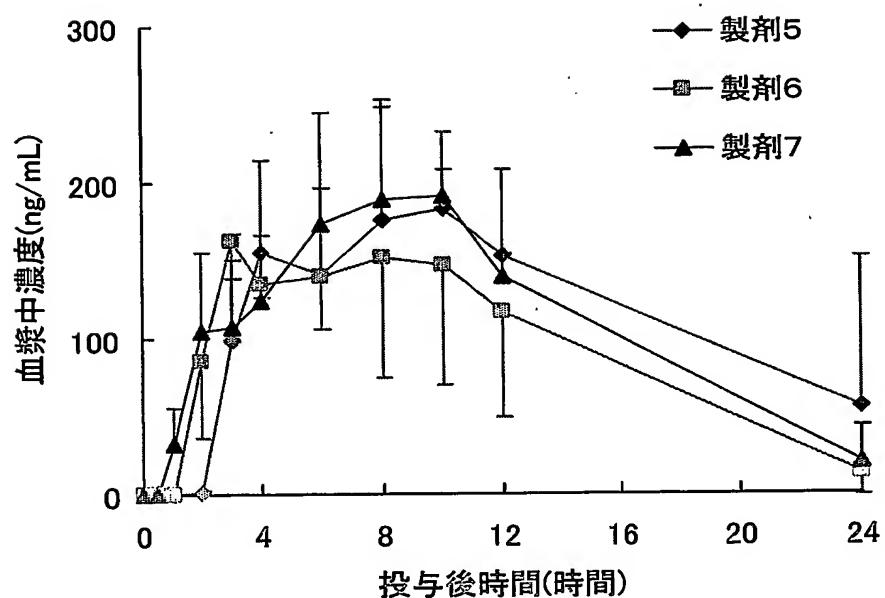
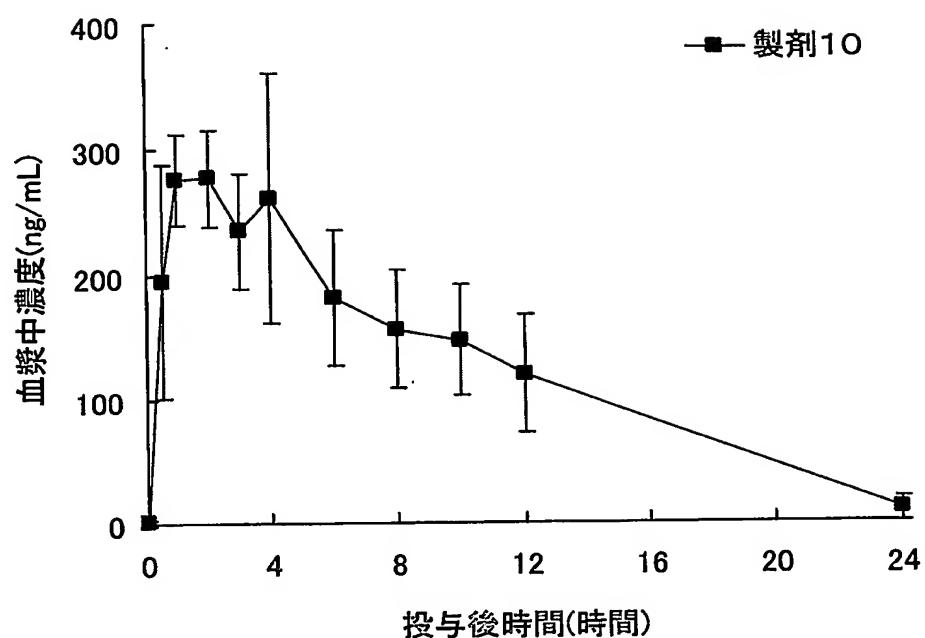


図 2



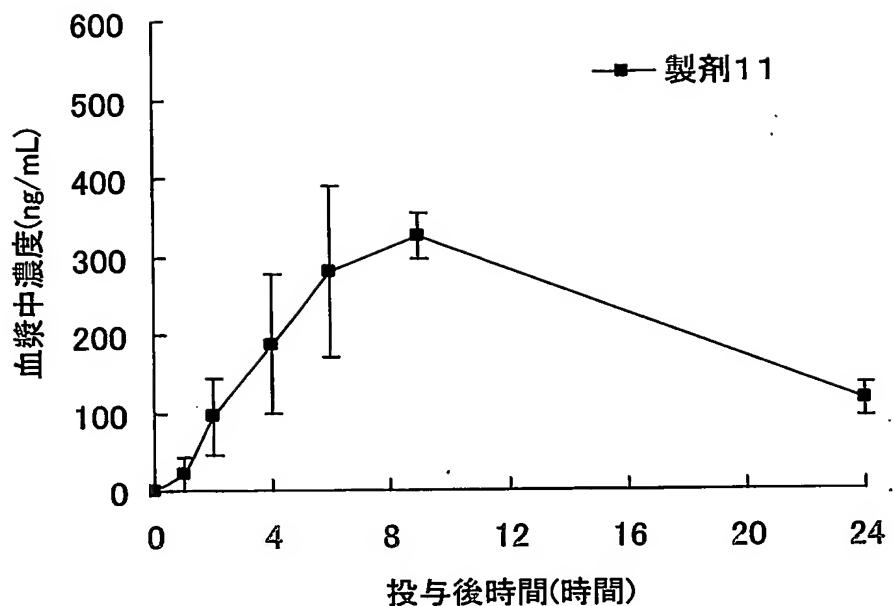
3/6

図 3



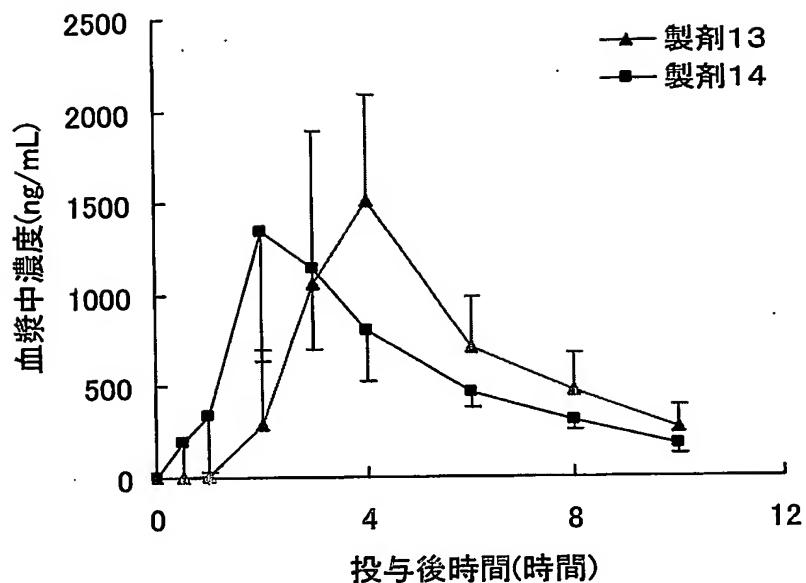
4/6

図 4



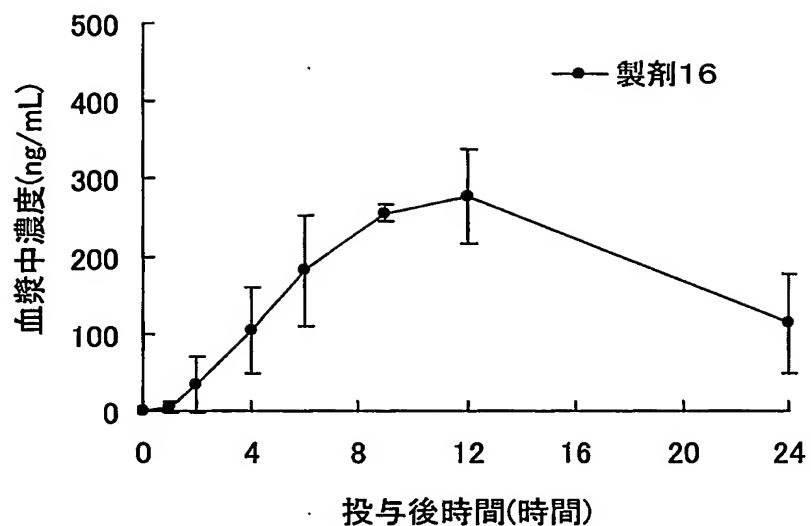
5/6

図 5



6/6

図 6



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/003488

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.C1<sup>7</sup> A61K31/4188, 47/38, 47/34, 47/32, 47/36, 47/12, 47/14,  
A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.C1<sup>7</sup> A61K31/4188, 47/38, 47/34, 47/32, 47/36, 47/12, 47/14,  
A61P35/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI (DIALOG), BIOSIS (DIALOG), CAS (STN), MEDLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/040484 A2 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 23 May, 2002 (23.05.02), & AU 2002014296 A & JP 2003-201282 A & EP 1334106 A & BR 2001015306 A & NO 2003002234 A & US 2004/033935 A1	1

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E"	earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&"	document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
16 June, 2004 (16.06.04)Date of mailing of the international search report  
27 July, 2004 (27.07.04)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**International application No.  
PCT/JP2004/003488**Box No. II      Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III      Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

A matter common to claims 1-23 is to contain an ingredient represented by the general formula (I)-A (hereinafter referred to as ingredient (1)). This ingredient, however, is shown in the document cited in "Notice of Results of Partial International Search."

Furthermore, a matter common to many claims including claim 1 is to contain the ingredient (1) and a hydrophilic polymer (hereinafter referred to as ingredient (2)). However, this point also is shown in the document cited in "Notice of Results of Partial International Search." (With respect to that hydroxypropyl methyl cellulose, which is a hydrophilic polymer, can be (continued to extra sheet)

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Claim 1

**Remark on Protest**

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.  
PCT/JP2004/003488

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet(2)

incorporated, see the document, page 40). Moreover, to coat such a pharmaceutical preparation with an enteric coating, etc. is also described in the document.

In view of the above, none of to contain the ingredient (1), to contain the ingredient (1) and the ingredient (2), and to coat is a "special technical feature" in the meaning of PCT Regulations.

Consequently, claims 1-23 do not comply with the requirement of unity of invention.

Therefore, claims 1-23 are considered to involve the following groups of inventions.

- (1) Claim 1
- (2) Claim 2
- (3) Claim 5
- (4) Claims 7 and 23
- (5) Claim 13
- (6) Claim 13 (part)
- (7) Claim 15 (part)
- (8) Claim 15 (part)
- (9) Claim 22

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. C17 A61K31/4188, 47/38, 47/34, 47/32, 47/36, 47/12, 47/14, A61P35/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. C17 A61K31/4188, 47/38, 47/34, 47/32, 47/36, 47/12, 47/14, A61P35/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

## 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

WPI (DIALOG)、BIOSIS (DIALOG)、CAS (STN)、MEDLINE

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 02/040484 A2 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 2002.05.23 & AU 2002014296 A & JP 2003-201282 A & EP 1334106 A & BR 2001015306 A & NO 2003002234 A & US 2004/033935 A1	1

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
 「&」同一パテントファミリー文献

## 国際調査を完了した日

16.06.2004

## 国際調査報告の発送日

27.7.2004

## 国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

## 特許庁審査官 (権限のある職員)

加藤 浩

4C

9050

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

## 第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT第17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求項1～23に共通の事項は、一般式（I）-Aで示される成分（以下①成分）を含有する点であるが、斯かる成分は「部分的な国際調査の結果に関する通知」にあげた文献に示されているものである。

また、請求項1など多くの請求項に共通の事項は、①成分と親水性高分子（以下、②成分）とを含有する点であるが、斯かる点も「部分的な国際調査の結果に関する通知」にあげた文献に示されている（親水性高分子化合物であるヒドロキシプロピルメチルセルロースを含有できることは文献の第40頁参照）。さらに、そのような製剤を腸溶コーティングなどで被覆することも当該文献に記載されている。

そうしてみると、①成分を含む点；①成分及び②成分を含む点；被覆する点は、PCT規則の意味において、「特別な技術的特徴」ではない。

よって、請求の範囲1～23は、発明の単一性を満たしていない。

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかつた。
3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかつたので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかつたので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 請求の範囲1

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかつた。

## 第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (続き)

(「次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。」の続き)

したがって、請求の範囲1～23には、以下の発明群が記載されているものと認める。

- (1) 請求の範囲第1項
- (2) 請求の範囲第2項
- (3) 請求の範囲第5項
- (4) 請求の範囲第7項、第23項
- (5) 請求の範囲第13項
- (6) 請求の範囲第13項 (一部)
- (7) 請求の範囲第15項 (一部)
- (8) 請求の範囲第15項 (一部)
- (9) 請求の範囲第22項